

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4895476号
(P4895476)

(45) 発行日 平成24年3月14日 (2012.3.14)

(24) 登録日 平成24年1月6日 (2012.1.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 249/06 (2006.01)

C O 7 D 249/06 5 O 2

C O 7 D 401/06 (2006.01)

C O 7 D 249/06 C S P

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/06

C O 7 D 403/04 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/04

請求項の数 9 (全 140 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-587787 (P2003-587787)
 (86) (22) 出願日 平成15年4月22日 (2003.4.22)
 (65) 公表番号 特表2005-534627 (P2005-534627A)
 (43) 公表日 平成17年11月17日 (2005.11.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/010682
 (87) 国際公開番号 W02003/091227
 (87) 国際公開日 平成15年11月6日 (2003.11.6)
 審査請求日 平成18年4月24日 (2006.4.24)
 (31) 優先権主張番号 60/376, 121
 (32) 優先日 平成14年4月26日 (2002.4.26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/440, 865
 (32) 優先日 平成15年1月16日 (2003.1.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 594197872
 イーライ リリー アンド カンパニー
 アメリカ合衆国 インディアナ州 462
 85 インディアナポリス リリー コー
 ポレイト センター (番地なし)
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鯨島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦
 (74) 代理人 100087114
 弁理士 齋藤 みの里

最終頁に続く

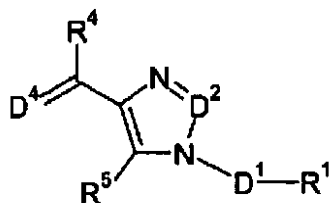
(54) 【発明の名称】 タキキニン受容体アンタゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容し得る塩：

【化 1】

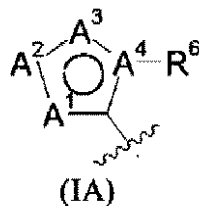


(I)

{ 式中、D¹ は、C₁ - C₃ アルカン - ジイルであり；D² は、C H または窒素であり；D⁴ は、酸素または硫黄であり；

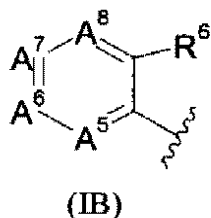
R¹ は、フェニル (ハロ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、シアノ、ジフル
 ルオロメチル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシからなる群から独立して
 選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で置換されているか、または置換されていない) であり；

R⁴ は、以下の基：
【化 2】



10

および
【化 3】



20

[式中、A¹、A²、A³、およびA⁴は、それらが結合している原子と共に不飽和複素環を形成し、その環において、A¹、A²およびA³の各々は独立してCR⁷、窒素(窒素はR⁸で置換されているか、または置換されていない)、酸素または硫黄であり、A⁴は炭素または窒素であり、A¹、A²およびA³のうち唯一つが酸素または硫黄であることができ；

A⁵、A⁶、A⁷およびA⁸は、それらが結合している原子と共に不飽和炭素環または複素環を形成し、その環において、A⁵、A⁶、A⁷およびA⁸の各々は独立してCR⁷または窒素であり、A⁵、A⁶、A⁷およびA⁸のうち少なくとも1つはCR⁷でなくてはならず；

各R⁷は、独立して水素、ハロ、C₁ - C₄アルキル、置換されたC₁ - C₄アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、C₁ - C₄アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよび - NR⁹R¹⁰(R⁹およびR¹⁰は各々独立して水素、C₁ - C₄アルキルまたは - C(O) - CH₃であるか、またはR⁹およびR¹⁰はそれらが結合している窒素と共に4員～7員の飽和複素環を形成する)からなる群から選択され；

30

し；
各R⁸は、独立して水素、C₁～C₄アルキル、置換されたC₁～C₄アルキルおよびC₁～C₃シクロアルキルからなる群から選択され；

R⁶は、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、フェニルまたはピリジルであって、これらフェニルまたはピリジルは、ハロ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよび - NR¹¹R¹²(R¹¹およびR¹²は、各々独立して水素またはC₁～C₄アルキルであるかまたはR¹¹およびR¹²は、それらが結合している窒素と共に4員～7員の飽和複素環を形成する)からなる群から独立して選択される1個～3個の置換基で置換されているか、または置換されていない]

40

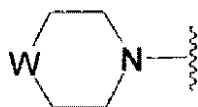
からなる群から選択されるラジカルであり；

R⁵は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、- NR¹³R¹⁴(R¹³およびR¹⁴は、各々独立して水素またはC₁～C₄アルキルである)、ピリジリオキシ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、アニリノ(これらフェニル、フェノキシ、フェニルチオまたはアニリノ基は、ハロ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄アルコキシおよび - S(

50

O)_q (C₁ ~ C₄ アルキル)(q は、0、1 または 2 である) からなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基を用いてフェニル環上で置換されているか、または置換されていない) または以下の基 :

【化 4】

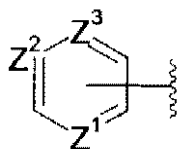


(IC)

10

および

【化 5】



(ID)

[式中、W は、単結合、CHR^{1 5}、O、NR^{1 5} または S(O)_q (q は、0、1 または 2 であり、R^{1 5} は、水素、C₁ ~ C₄ アルキル、アセチル、カルバモイル、フェニル、ベンジルおよび -S(O)₂CH₃ からなる群から選択される) であり ;

20

Z¹、Z² および Z³ は、各々独立して CH または窒素である]

からなる群から選択されるラジカルである}。

【請求項 2】

D₁ が、メチレンまたはエタン - 1, 1 - ジイルであり ;

D₂ が、CH または窒素であり ;

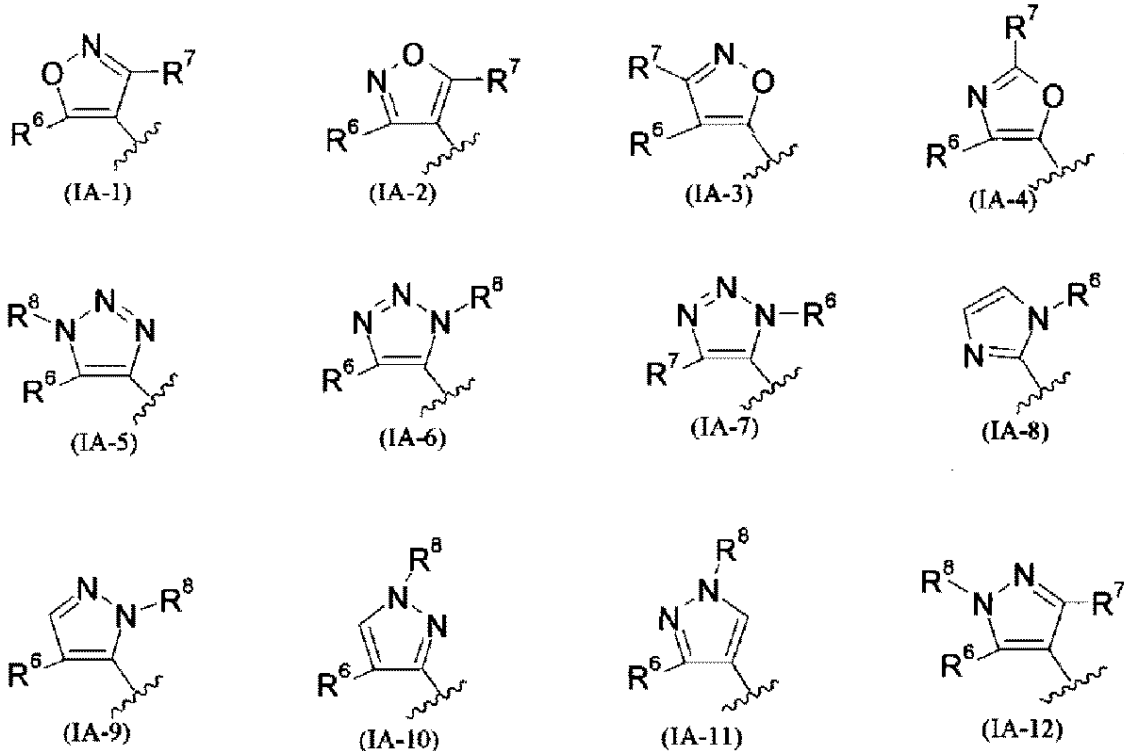
D₄ が、酸素であり ;

R¹ が、フェニル(ハロ、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルキオキシ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されているか、または置換されていない) であり ;

30

R₄ が、以下のラジカル :

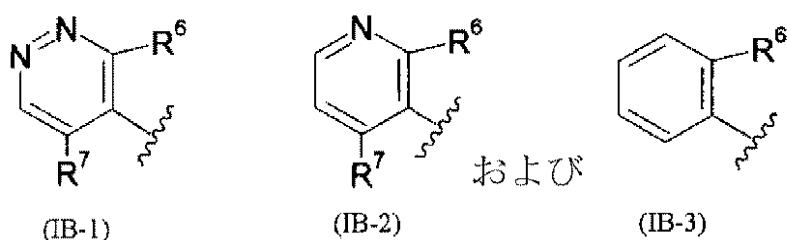
【化 6】



10

20

【化 7】



30

[各 R^7 は、水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、および $-NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} は各々独立して水素、または $C_1 \sim C_4$ アルキルであるか、または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素と共に 4 員 ~ 7 員の飽和複素環を形成する) からなる群から独立して選択され、

各 R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、および置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立して選択される]；

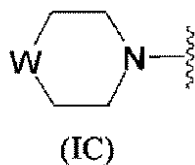
R^6 は、フェニルまたはピリジルであって、これらフェニルまたはピリジルは、ハロおよびトリフルオロメチルからなる群から独立して選択される 1 個 ~ 2 個の置換基で置換されているか、または置換されていない}

からなる群から選択される基であり；

R^5 が、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、イミダゾリル、 $-NR^{13}R^{14}$ (R^{13} および R^{14} は、各々独立して $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、フェニルまたは以下の基：

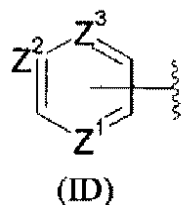
40

【化 8】



および

【化 9】



10

[式中、Wは、 $-CHR^{15}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{15}-$ または $-S(O)_q-$ (q は、0、1または2であり、 R^{15} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルおよびカルバモイルからなる群から選択される)であり；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々独立してCHまたは窒素である]

20

からなる群から選択されるラジカルである、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項3】

D^1 が、メチレンであり、 D^2 が、窒素である請求項1または2のいずれかに記載の化合物。

【請求項4】

R^5 がイミダゾリルである、請求項1 - 3のいずれかひとつに記載の化合物。

【請求項5】

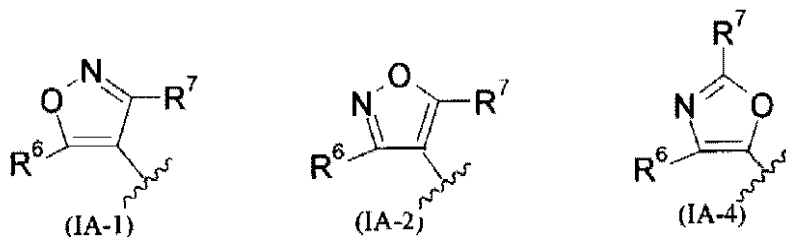
R^5 が式(ID)(式中、 Z^2 は窒素である)で示されるラジカルである、請求項1 - 3のいずれかひとつに記載の化合物。

30

【請求項6】

R^4 が以下に示す式：

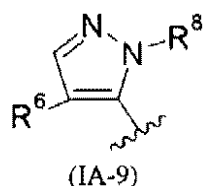
【化10】



40

および

【化11】



からなる群から選択されるラジカルである、請求項1 - 5のいずれかひとつに記載の化合物。

50

【請求項 7】

以下の化合物群から選択される請求項 1 に記載の化合物：

- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5) - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル] - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - メタノンおよび
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン。

10

20

【請求項 8】

以下の化合物群から選択される化合物：

- { 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - [(2 - ジメチルアミノ - エチル) - メチル - アミノ] - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル } - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン、
- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - { 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - [(2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - メチル] - イソオキサゾール - 4 - イル } - メタノン、
- 1 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロペノン、
- 1 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - プロペノン、
- 1 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロフェニル) - プロパン - 1 - オン、および
- 3 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 2 - (2 - クロロ - ベンゾイル) - 3 - オキソ - プロピオニトリル。

30

40

【請求項 9】

- [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ

50

メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノンである化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式(I)で示される化合物、その組成物を提供し、さらに式(I)の化合物の有効量をそれを必要としている患者に投与することを含むタキキニン受容体NK-1サブタイプと拮抗する方法を提供するものである。さらに、本発明は式Iの化合物およびその中間体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

タキキニンは、中枢神経系および末梢神経系の双方に広範に分布しているペプチドのファミリーである。これらペプチドは、タキキニン受容体での作用を通じて多くの生物学的効果を及ぼしている。これまでに、NK-1、NK-2およびNK-3サブタイプのタキキニン受容体を含む3つのそのような受容体が特性化されている。

【0003】

中枢神経系および末梢の多数の疾患におけるNK-1受容体サブタイプの役割は、当分野で十分に示されている。例えば、NK-1受容体は、うつ病、不安症および様々な自律神経、心臓血管および呼吸機能の中枢性の調節に関与していると考えられている。脊髄におけるNK-1受容体は、疼痛、特に片頭痛および関節炎に関係する疼痛の伝達に関与していると考えられている。末梢においては、NK-1受容体の活性化が、様々な炎症性疾患、喘息、ならびに胃腸および泌尿生殖器の疾患を含む多数の疾患と関係している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

中枢神経系および末梢の多くの疾患の治療において、選択的NK-1受容体アンタゴニストが有用であると判明するであろうという認識がますます広まっている。これら疾患の多くが新しい薬剤で治療されている一方で、既存の治療に付随する多くの欠点が依然として存在する。例えば、最も新しいクラスの抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)は、うつ病治療への処方が増加しているが、SSRIは悪心、不眠、不安および性機能障害を含む多数の副作用を有している。このことは、患者のコンプライアンスの割合に著しく影響を与えている可能性がある。もう1つの例として、化学療法起因性悪心および嘔吐に対する現在の治療、例えば5-HT₃受容体アンタゴニストは、遅延型嘔吐の管理には無効である。従って、NK-1受容体アンタゴニストの開発は、このような疾患をより有効に治療する能力を大いに高めるであろう。ゆえに、本発明は、強力な非ペプチド性NK-1受容体アンタゴニストの1クラス、これら化合物を含む組成物、および該化合物を使用する方法を提供する。

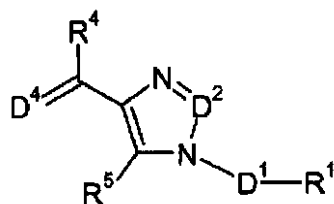
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の要約

本発明は、式(I)：

【化1】



(I)

10

20

30

40

50

{ 式中、 D^1 は、 $C_1 - C_3$ アルカン - ジイルであり；

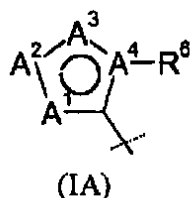
D^2 は、 CH または窒素であり；

D^4 は、酸素または硫黄であり；

R^1 は、フェニル(ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、シアノ、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシからなる群から独立して選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で場合により置換されている)であり；

R^4 は、以下の基：

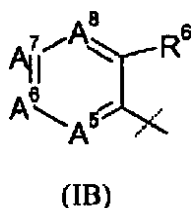
【化 2】



10

および

【化 3】



20

[式中、 A^1 、 A^2 、 A^3 および A^4 は、それらが結合している原子と共に不飽和複素環を形成し、その環において、 A^1 、 A^2 および A^3 の各々は独立して CR^7 、窒素(場合によりこの窒素は R^8 で置換されている)、酸素または硫黄であり、 A^4 は炭素または窒素であり、 A^1 、 A^2 および A^3 のうち唯一つが酸素または硫黄であることができ；

30

A^5 、 A^6 、 A^7 および A^8 は、それらが結合している原子と共に不飽和炭素環または複素環を形成し、その環において、 A^5 、 A^6 、 A^7 および A^8 の各々は独立して CR^7 または窒素であり、 A^5 、 A^6 、 A^7 および A^8 のうち少なくとも 1 つは CR^7 でなくてはならず；

各 R^7 は、独立して水素、ハロ、 $C_1 - C_4$ アルキル、置換された $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよび $-NR^9R^{10}$ (R^9 および R^{10} は各々独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは $-C(O)-CH_3$ であるか、または R^9 および R^{10} はそれらが結合している窒素と共に 4 員 ~ 7 員の飽和複素環を形成する) からなる群から選択され；

各 R^8 は、独立して水素、 $C_1 - C_4$ アルキル、置換された $C_1 - C_4$ アルキルおよび $C_1 - C_3$ シクロアルキルからなる群から選択され；

40

R^6 は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニルまたはピリジルであって、これらフェニルまたはピリジルは、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよび $-NR^{11}R^{12}$ (R^{11} および R^{12} は各々独立して水素または $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素と共に 4 員 ~ 7 員の飽和複素環を形成する) からなる群から独立して選択される 1 個 ~ 3 個の置換基で場合により置換されている]

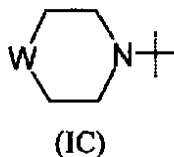
からなる群から選択されるラジカルであり；

R^5 は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、 $-NR^{13}R^{14}$ (R^{13} および

50

R^{1-4} は各々独立して水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、ピリジルオキシ、フェニル、フェノキシ、フェニルチオ、アニリノ(これらフェニル、フェノキシ、フェニルチオまたはアニリノ基は、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび $-S(O)_q$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)からなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基を用いてフェニル環上で場合により置換されている)または以下の基：

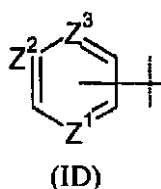
【化 4】



10

および

【化 5】



20

[式中、Wは結合、 $CH R^{1-5}$ 、O、 NR^{1-5} または $S(O)_q$ (q は、0、1または2であり、

R^{1-5} は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アセチル、カルバモイル、フェニル、ベンジルおよび $-S(O)_2 CH_3$ からなる群から選択される)であり；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は、各々独立してCHまたは窒素である]
からなる群から選択されるラジカルである}

で示される化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0006】

式 I の化合物は、タキキニン受容体のアンタゴニストである。特に、式 I の化合物はタキキニン受容体のNK-1サブタイプのアンタゴニストである。これら化合物は、過剰なタキキニンに関連した生理的影響を阻害するので、該化合物は、タキキニン受容体の活性化に関連した多くの異常の治療に有用である。これらの異常には、不安症、うつ病、精神病および統合失調症および他の精神異常；アルツハイマー型老人性痴呆を含む痴呆、アルツハイマー病、AIDS関連痴呆およびダウン症候群などの神経変性異常；てんかんなどの発作性異常；多発性硬化症などの脱髄疾患および筋萎縮性側索硬化症およびその他の神経病理学的異常、たとえば末梢神経障害、糖尿病性および化学療法起因性神経障害、およびヘルペス後、その他の神経痛；成人呼吸窮迫症候群、気管支肺炎、気管支痙攣、慢性気管支炎、ドライバーコフ(drivercough)および喘息などの急性および慢性の閉塞性気道疾患；炎症性腸疾患、乾癬、結合組織炎、骨関節炎および関節リウマチなどの炎症性疾患；骨粗しょう症などの筋骨格系の異常；湿疹および鼻炎などのアレルギー；ツタウルシなどの過敏症；結膜炎、春季カタルなどの眼科疾患；接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、尋麻疹および他の湿疹様皮膚炎などの皮膚疾患；アルコール依存症などの中毒障害；ストレス関連の身体異常；肩手症候群などの反射性交感神経性ジストロフィー；気分変動性障害；移植組織の拒絶などの不都合な免疫学的反応および、たとえば全身性紅斑性狼瘡などの免疫の増強または抑制に関連した異常；潰瘍性大腸炎、クローン病および過敏性腸症候群などの内臓神経調節に関連した胃腸の異常または疾患；膀胱排尿筋過反射および失禁などの膀胱機能障害；アテローム性動脈硬化症；強皮症および好酸球性肝蛭症などの線維症および膠原病；良性前立腺肥大症の刺激症状；高血圧などの血圧関連の異常；または狭心症、片頭痛およびレイノー病などの血管拡張および血管痙攣性疾患に起因する血流障害；化学療法起因性悪心および嘔吐を含む嘔吐；および例えば上記病状のいずれかに起因するまた

30

40

50

は関連する疼痛または侵害刺激が含まれる。

【 0 0 0 7 】

1つの態様において本発明は、活性成分として式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を、1またはそれ以上の薬学的に許容し得る担体、希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 0 8 】

さらなる態様において本発明は、式Ⅰで表される化合物およびその中間体を製造する方法に関する。

【 0 0 0 9 】

別の態様において本発明は、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩とNK-1受容体を接触させることにより、該受容体に選択的に拮抗する方法を提供する。

10

【 0 0 1 0 】

別の態様において本発明は、過剰なタキキニンに関連した症状を治療する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。すなわち本発明は、過剰なタキキニンと関連した異常を治療するための式Ⅰの化合物またはその医薬組成物の使用を提供する。

【 0 0 1 1 】

別の態様において本発明は、NK-1受容体に拮抗する薬剤の製造における、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。従って本発明は、上記方法を用いて過剰なタキキニンに関連した異常を治療するための薬剤の製造における、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の使用を提供する。

20

【 0 0 1 2 】

上記に列挙した異常のうち、うつ病、不安症、統合失調症および他の精神異常、嘔吐、疼痛、喘息、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群および皮膚炎が重要である。これらの疾患のうち、うつ病と不安症が特に重要である。

【 0 0 1 3 】

従って、好ましい態様において本発明は、大うつ病性障害を治療する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

30

別の好ましい態様において本発明は、全般性不安障害を治療する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 5 】

別の好ましい態様において本発明は、パニック障害を治療する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 6 】

別の好ましい態様において本発明は、強迫神経症を治療する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

40

【 0 0 1 7 】

別の好ましい態様において本発明は、対人恐怖症を治療する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

別の好ましい態様において本発明は、過敏性腸症候群を治療する方法であって、式Ⅰの化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 1 9 】

50

別の好ましい態様において本発明は、炎症性腸疾患を治療する方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0020】

別の好ましい態様において本発明は、嘔吐(化学療法起因性悪心および急性または遅発性嘔吐)を治療する方法であって、式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩の有効量をそれを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

【0021】

本発明の詳細な説明

本発明の製造例および実施例において使用する用語および省略形は、特に別の指定がなければそれらの通常の意味を有する。例えば、「 $^{\circ}$ 」は摂氏温度を示し；「N」は規定または規定度を示し；「mol」はモルを示し；「h」は時間を示し；「eq」は当量を示し；「g」はグラムを示し；「L」はリットルを示し；「M」はモルまたはモル濃度を示し；「ブライン」は飽和塩化ナトリウム水溶液を示し；「J」はヘルツを示し；「ES」はエレクトロスプレーを示し；「MS」は質量分析を示し；「NMR」は核磁気共鳴分析を示し；「TLC」は薄層クロマトグラフィーを示し；「ACN」はアセトニトリルを示し；「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドを示し；「DMSO」はジメチルスルホキシドを示し；「Et₂O」はジエチルエーテルを示し；「EtOAc」は酢酸エチルを示し；「MeOH」はメタノールを示し；「EtOH」はエタノールを示し；「iPrOH」はイソプロパノールを示し；「TEA」はトリエチルアミンを示し；「TFA」はトリフルオロ酢酸を示し；「THF」はテトラヒドロフランを示す。

【0022】

本明細書中で使用する「C₁~C₄アルキル」という用語は、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖で一価の飽和脂肪族鎖を示し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルを含むが、これらに限定はされない。「C₁~C₃アルキル」および「C₁~C₂アルキル」という用語は、「C₁~C₄アルキル」の定義内に包含される。

【0023】

「置換されたC₁~C₄アルキル」という用語は、上記のC₁~C₄アルキルの定義に包含されるように1~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖で一価の飽和脂肪族鎖であって、さらにヒドロキシ、オキソ、ハロ、C₁~C₄アルコキシ、=N(OH)および-NR^aR^b(式中、R^aはHまたはC₁~C₄アルキルであり、R^bはH、C₁~C₄アルキルまたは-C(O)-CH₃であるかまたは、R^aおよびR^bはそれらが結合しているNと一緒に4~7員飽和複素環を形成する)からなる群から独立して選択される1~3個の置換基でいずれかの炭素原子上で置換されている基を意味する。そのような4~7員飽和複素環の例には、ピロリジニル、ピペリジノおよびモルホリノが含まれるが、これらに限定はされない。

【0024】

「C₁~C₄アルカン-ジイル」は、1~4個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖で2価の飽和脂肪族鎖を示し、メチレン、エチレン、エタン-1,1-ジイル、プロパン-1,1-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-2,2-ジイルおよびブタン-1,4-ジイルを含むが、これらに限定はされない。「C₁~C₂アルカン-ジイル」および「C₁~C₃アルカン-ジイル」という用語は、「C₁~C₄アルカン-ジイル」の定義内に包含される。

【0025】

「C₁~C₄アルコキシ」は、上で定義したようなC₁~C₄アルキル基であって、酸素原子を通して親分子に結合する基を意味する。通常のC₁~C₄アルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどが含まれる。「C₁~C₄アルコキシ」という用語には、その定義内に「C₁~C₃アルコキシ」および「C₁~C₂アルコキシ」という用語が含まれる。

【 0 0 2 7 】

【 0 0 2 8 】

10

【 0 0 2 9 】

20

【 0 0 3 0 】

30

【 0 0 3 1 】

R^4 が式 (I A) のラジカルであって A^1 、 A^2 または A^3 が窒素である場合には、置換が非荷電複素環を造り出すときにのみ窒素は R^8 で場合により置換されていてもよいことを当業者なら理解するであろう。

【 0 0 3 2 】

40

【 0 0 3 3 】

50

【0034】

本発明は式 I で示される化合物の薬学的に許容し得る塩を含む。本発明の化合物は、多くの任意の無機および有機酸と反応して薬学的に許容し得る塩を形成し得る、十分に塩基性である官能基を有することができる。

【0035】

本明細書中で用いる「薬学的に許容し得る塩」という用語は、上記の式 I で示される化合物の塩を意味する。本発明の任意の塩の一部を形成している個々の対イオンは、その塩全体が薬学的に許容し得るものであり、その対イオンが塩全体に望ましくない性質を与えない限りは、通常、重要な性質を有するものではないことは認められるであろう。

【0036】

本明細書中に記載される式 I の化合物およびその中間体は、多くの種類の有機酸および無機酸と共に薬学的に許容し得る酸付加塩を形成し、それには薬化学においてよく用いられる、生理学的に許容し得る塩が含まれる。このような塩も本発明の一部である。薬学的に許容し得る酸付加塩は、当分野で良く知られているように、薬学的に許容し得る酸から形成される。このような塩には、当業者に知られている Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19(1977) に挙げられている薬学的に許容し得る塩が含まれる。また、The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use., P. H. Stahl and C. G. Wermuth(ED.s), Verlag, Zurich(Switzerland) 2002 を参照。

【0037】

このような塩を形成するために用いられる通常は無機酸には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、次リン酸、メタリン酸、ピロリン酸などが含まれる。脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸およびヒドロキシアルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などの有機酸から得られる塩を用いてもよい。従って、このような薬学的に許容し得る塩には、酢酸塩、フェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、o - アセトキシ安息香酸塩、ナフタレン - 2 - 安息香酸塩、臭化物、イソ酪酸塩、フェニル酪酸塩、 - ヒドロキシ酪酸塩、プチン - 1, 4 - ジカルボン酸塩、ヘキシン - 1, 4 - ジカルボン酸塩、カブリン酸塩、カプリル酸塩、ケイ皮酸、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、馬尿酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、テラフタル酸塩、プロピオール酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - プロモベンゼンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、エチルスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエチルスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、ナフタレン - 1 - スルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、ナフタレン - 1, 5 - スルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、酒石酸塩などが含まれる。

【0038】

本明細書中で使用する「患者」という用語は、過剰なタキキニンに関連した 1 またはそれ以上の異常に罹患した哺乳動物を意味する。モルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、ヒツジおよびヒトはこの用語の意味の範囲内にある哺乳動物の例である。最も好ましい患者はヒトであることは理解されるであろう。本発明は特に哺乳動物の NK - 1 受容体の阻害に関することも理解される。

【0039】

また、当業者は、式 I の化合物の有効量を使用して、該異常に現在罹患している患者を治療する、または該異常に罹患する患者を予防的に処置することにより、その異常に影響を及ぼしうることも理解するだろう。従って、「治療」および「処置」という用語は、本明細書中に記載される異常の進行が減速、中断、阻止、制御または停止されるかもしれない全工程を指すことを意図しており、このような疾患の予防的処置を含むことを意図して

10

20

30

40

50

いるが、疾患の全ても異常の症状を完全に排除することを必ずしも意味するものではない。

【 0 0 4 0 】

本明細書中で用いる、式 I 化合物の「有効量」という用語は、本明細書中で説明される疾患の治療に有効な量を意味する。

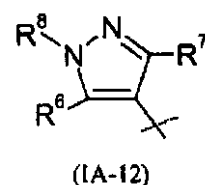
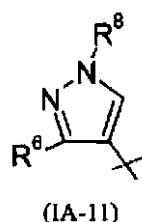
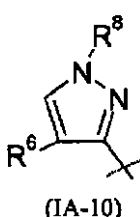
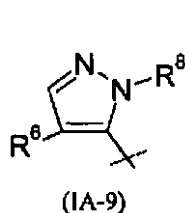
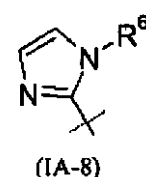
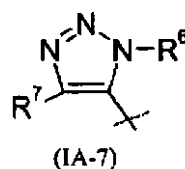
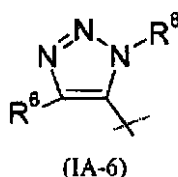
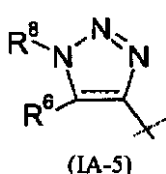
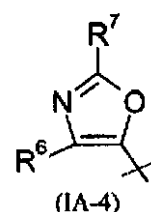
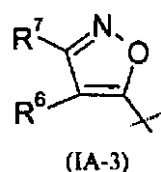
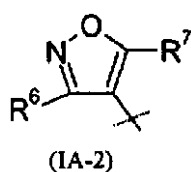
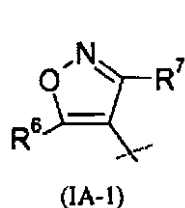
【 0 0 4 1 】

いかなる群の薬学的活性化合物とも同様に、一部の群がそれらの最終用途での適用に好ましい。本発明の好ましい態様を、以下で議論する。

【 0 0 4 2 】

従って、 R^4 が式 (I A) のラジカルである場合には、式 (I A) の不飽和複素環の好ましい態様には、以下の基が含まれる：

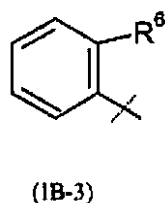
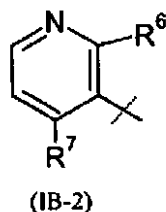
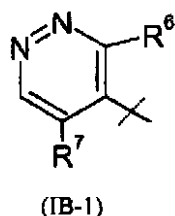
【 化 6 】



【 0 0 4 3 】

R^4 が式 (I B) のラジカルである場合には、式 (I B) の不飽和炭素環または複素環の好ましい態様には、以下の基が含まれる：

【 化 7 】



【 0 0 4 4 】

式 (I) で示される化合物の特に好ましい態様を以下に示す：

- (a) D^4 が酸素である。
- (b) D^2 が窒素である。
- (c) D^1 がメチレンである。
- (d) R^1 が、ハロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択される 2 個の置換基で置

10

20

30

40

50

換されているフェニルである。

(e) R^1 が 3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニルである。

(f) R^5 が式 (I D) のラジカルである。

(g) R^5 がフェニルである。

(h) R^5 がピリジン - 4 - イルである。

(i) R^5 がピリジン - 3 - イルである。

(j) R^5 がピリミジン - 5 - イルである。

(k) R^5 がイミダゾリルである。

(l) R^5 が式 (I C) (式中、W は O である) のラジカルである。

(m) R^4 が式 (I A) のラジカルである。

10

(n) A^1 が CR^7 、 A^2 が窒素、 A^3 が酸素であって、 A^4 が炭素である。

(o) A^1 が CR^7 、 A^2 が酸素、 A^3 が窒素であって、 A^4 が炭素である。

(p) A^1 が酸素、 A^2 が CR^7 、 A^3 が窒素であって、 A^4 が炭素である。

(q) A^1 が NR^8 であり； A^2 が窒素、 A^3 が CR^7 であって、 A^4 が炭素である。

(r) R^4 が式 (I A - 1) のラジカルである。

(s) R^4 が式 (I A - 2) のラジカルである。

(t) R^4 が式 (I A - 4) のラジカルである。

(u) R^4 が式 (I A - 9) のラジカルである。

(v) R^7 が $C_1 \sim C_4$ アルキルであるかまたは置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

(w) R^7 が置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル (式中、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは 1 個のヒドロキシ基で置換される) である。

20

(x) R^7 が $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

(y) R^6 が、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよび - $NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される 1 個の置換基で置換されたフェニルである。

(z) R^6 が 2 - クロロ - フェニルである。

【0045】

最も好ましい式 I の化合物には、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (実施例 269)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン (実施例 131)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (実施例 35)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (実施例 39)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (実施例 38)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (実施例 28)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリミジン - 5 - イル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (実施例 29)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (実施例 97)、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメ

30

40

50

チル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン(実施例 2 5 5)、[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン(実施例 2 5 4)、[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - メタノン(実施例 2 4 6)、[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン(実施例 1 0 6)、[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン(実施例 6 4)が含まれる。

【 0 0 4 6 】

反応式

本明細書中で開示される化合物は、以下の反応式に従い製造することができる。反応式、製造例および実施例は、本発明の化合物を如何に製造することができるかについて、いかなる意味においても限定しようとするものと決して理解されるべきではない。

【 0 0 4 7 】

ある種の置換基の導入により、式(I)の化合物において不斉が作り出されることを、当業者なら認めるであろう。本発明は、全ての立体異性体、エナンチオマーおよびラセミ体を含むエナンチオマー混合物およびジアステレオマーを包含する。不斉中心を有する本発明の化合物は単独のエナンチオマーであるのが好ましい。

【 0 0 4 8 】

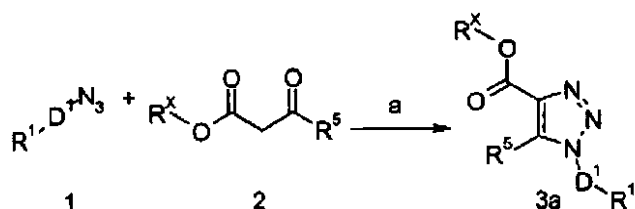
以下の反応式、製造例および実施例が示すように、本発明の多くの化合物は選択的 N K - 1 受容体アンタゴニストであるだけでなく、式(I)の別の化合物を製造するための有用な中間体でもある。式(I)の化合物を得るために以下の反応式における個々の工程を変化させることができることを当業者なら理解するであろう。式(I)化合物の製造に必要な工程の具体的順序は、具体的な合成化合物、出発化合物および置換部分の相対的不安定性に依存する。明瞭にするために、以下の反応式において一部の置換基は除かれているが、いかなる意味においても本発明の反応式による教示を限定しようとするものではない。

【 0 0 4 9 】

反応式 1

経路 1

【 化 8 】



反応式 1、経路 1 において、式(2)のベータケトエステル(式中、 R^x は $C_1 - C_4$ アルキルまたはベンジルである)を式(1)のアジドと反応させることにより、式(3 a)のトリアゾール化合物を得る。このような環形成は、当分野でよく知られており、理解されている。Savini et al., *Farmaco*(1994) 49(5) : 363-370 ; Martini et al., *J. Pharm. Sci.* (1988) 77(11) : 977-980 ; Sun et al., *Magn. Reson. Chem.* (1998) 36(6) : 459-460 ; Settimo et al., *Farmaco Ed. Sci.* (1983) 38(10) : 725-737 ; Olesen et al., *J. Heterocycl. Chem.* (1984) 21 : 1603-1608 ; L'abbe et al., *Bull. Soc. Chim. Belg.* (1987) 96(10)

) : 823-824 ; Julino et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1(1998) 10 : 1677-1684 ; Mamedov et al., Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) (1993) 29(5) : 607-611 ; Wender et al., Tetrahedron Lett. (1987) 28(49) : 6125-6128 ; Freitas et al., J. Heterocycl. Chem. (1995) 32(2) : 457-462 ; Cottrell et al., J. Heterocycl. Chem. (1991) 28(2) : 301-304を参照。沈殿、ろ過、抽出、蒸発、トリチュレーション、クロマトグラフィーまたは結晶化などの当分野で周知の技術により、式(3)の生成物を単離および精製することができる。

【0050】

式(1)のアジドは、市販品として入手可能であるかまたは、DMSOおよび水などの適当な溶媒混合物中で、 NaN_3 、 LiN_3 またはテトラブチルアンモニウムアジド(Bu_4NN_3)などのアジド源(NaN_3 が好ましい)との反応により、対応するハライドもしくはスルホン酸エステル誘導体から合成することができる。または、THFまたはトルエンなどの溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびジエチル-またはジイソプロピル-アゾジカルボキシレート存在下、アジ化水素酸、アジ化ジフェニルホスホリルまたはアジ化亜鉛との反応により、対応するアルコール誘導体から式(1)のアジドを製造することができる。Scriven, E., Turbull, K., "Azides: Their Preparation and Synthetic Uses", Chem. Rev. 1988, 88, 351-368を参照。

【0051】

また、工程aの反応においてベータケトエステルの代わりに式(2)のマロネート誘導体(式中、 R^5 は $\text{C}_1 - \text{C}_4$ アルコキシなどの酸素-結合置換基である)を用いて式(3)のトリアゾールを得ることができることを、当業者は認めるであろう。マロネートおよびベータケトエステル双方とアジドとの反応は、当分野でよく知られ、認められている。Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Zanirato, Z. "Mastering -Keto Esters," Chem. Rev. 1995, 95, 1065-1114を参照。

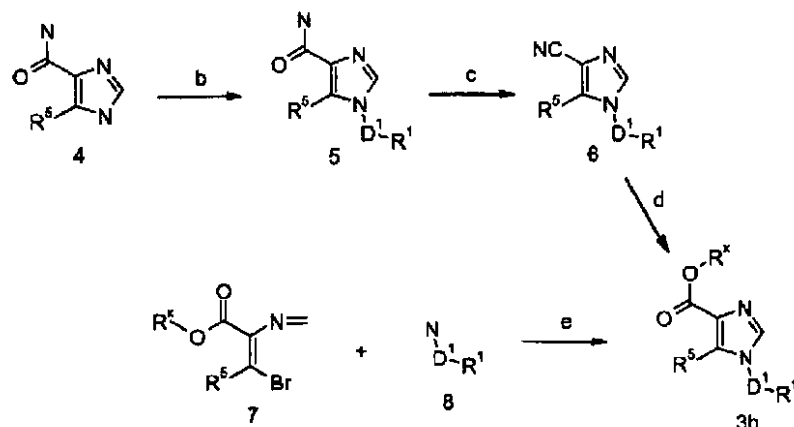
【0052】

マロン酸ジアルキルを出発試薬として選択した場合には、得られる式(3a)の生成物における R^5 はヒドロキシル基である。このヒドロキシル基を対応するハライドに容易に変換することができる。この反応のための試薬の例として、 PCl_5 、 POCl_3 、 PBr_3 、 POBr_3 および塩化チオニルが挙げられるが、 PCl_5 が好ましい試薬である。この型の変換は、当分野でよく知られており、認められている。Buckle, D. R.; Rockell, C. J. M. J. Chem. Soc., Perkin I, 1982, 627-630を参照。

【0053】

経路2

【化9】



経路2において、適当な溶媒中、適当な塩基と適当なアルキル化剤の組み合わせに式(4)化合物(式中、 R^5 は $-\text{NH}_2$ である)の遊離塩基または塩酸塩を曝露することにより、式(5)の化合物を製造することができる。好ましい塩基には、水素化ナトリウムまたは

カリウム、ナトリウムまたはカリウムヘキサメチルジシラジドまたはブチルリチウムが含まれるが、これらに限定はされない。好ましいアルキル化剤には、ハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキルエステルが含まれる。好ましい溶媒には、DMF、DMEまたはTHFが含まれる。この変換は文献において周知である(例えば、Kelly, J.L., J. Heterocyclic Chem., 1995, 32, 1417を参照)。

【0054】

式(5)の化合物を塩化トシルおよびピリジンで処理することにより、該化合物を脱水し、式(6)のニトリル含有化合物を得てもよい。この変換は当業者によく知られており、他の脱水剤を用いてもよい。これに代わる脱水条件が列挙されているものとして、Larock, Comprehensive Organic Transformations 2nd ed., Wiley-VCH, New York, pp 1983 - 1985を参照。

10

【0055】

当分野で周知の反応により、 R^5 が $-NH_2$ である式(6)の化合物を、式(I)の他の R^5 置換基に容易に変換することができる。例えば、Larock, Comprehensive Organic Transformations 2nd ed., Wiley-VCH, New York, pp 678-679; Gajewski and Beck, J. Heterocyclic Chem. (1987) 24: 243を参照。

【0056】

工程dにおいて、式(6)化合物のニトリル官能基を式(3b)のエステル含有化合物に変換する。この変換は、メタノールまたはエタノールなどのアルコールおよび水の溶液中、塩酸または硫酸などの酸でニトリルを処理することにより行ってもよい。このような変換は当分野でよく知られている。これに代わる条件については、Larock, Comprehensive Organic Transformations 2nd ed., Wiley-VCH, New York, pp 1986-1987を参照。

20

【0057】

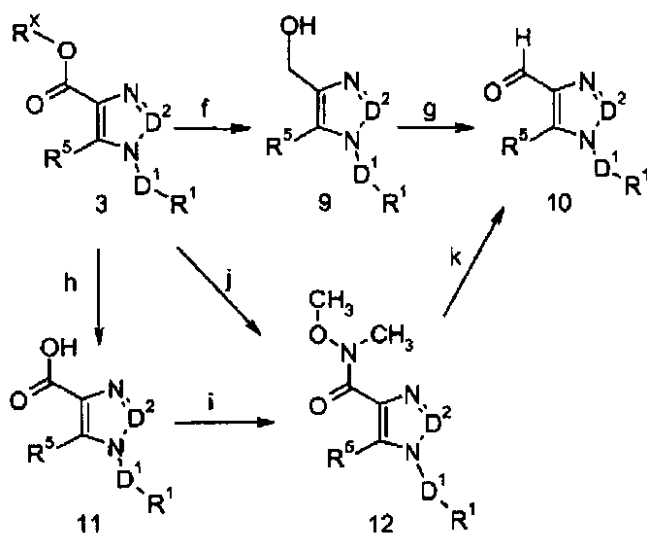
または、塩基、好ましくはトリエチルアミンおよび適当な溶媒、好ましくはDMFの存在下、式(7)の適当に置換されたプロモ・イソシアノアクリレート(式中、 R^x は $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはベンジルである)と式(8)のアミンを合わせることで、式(3b)の化合物を製造することができる。式(7)の化合物を文献に従い製造してもよい。K. Nunami et al, J. Org. Chem. 1994, 59, 7635-7642を参照。

【0058】

経路3

30

【化10】



40

工程fは、式(9)の置換メタノールを得るための、式(3)(式中、 R^x は $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはベンジル)のカルボン酸エステルの還元を示す。このような還元工程は、当分野で周知であり認められている。Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1117-1120を参照。

50

【 0 0 5 9 】

工程 f の 1 つの変形において、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム水素化ホウ素リチウムまたは水素化アルミニウムジイソブチルなどの適当な還元剤(水素化ホウ素ナトリウムが好ましい還元剤である)により式(3)のカルボン酸エステルを還元してもよい。このような還元を、通常、MeOH、EtOH、iPrOH、THF、トルエン、塩化メチレンまたはそれらの混合物などの溶媒中で行う。好ましい溶媒は無水エタノールである。上に記載した方法によりこの生成物を単離および精製することができる。

【 0 0 6 0 】

式(9)で示されるアルキル-ヒドロキシ基を酸化して、式(10)で示される対応するアルデヒドにする反応は当分野でよく知られている。代表的な例を工程 g に示すが、式(9)のメタノールを酸化マンガンなどの適当な酸化剤と反応させることにより、該メタノールを酸化することができる。他の酸化剤には、ピリジン・三酸化硫黄錯体、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン(Dess-Martin試薬)、クロロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウムおよび触媒テトラプロピルアンモニウム・ペルルテネート(TPAP)が、共酸化剤としてのN-メチルモルホリン・N-オキシド(NMO)と共に含まれる。上記の方法により式(10)のアルデヒドを単離することができる。

10

【 0 0 6 1 】

工程 h に示すように、式(11)の対応するカルボン酸を得るための、式(3)で示されるカルボキシルエステルの加水分解は周知の反応である。Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1959-1968を参照。例えば、メタノールまたはジオキサンと水などの適当な溶媒に式(3)の適当なエステルを溶解し、NaOHまたはLiOHなどの適当な塩基で処理して式(11)の化合物を得てもよい。

20

【 0 0 6 2 】

工程 i の反応は、当業者に良く知られている。式(11)化合物などのカルボン酸をペプチドカップリング条件下で適当なアミンとカップリングして式(12)のアミンを得る。適当なペプチドカップリング試薬には、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)および1-(3-(1-ピロジリニル)プロピル)-3-エチルカルボジイミド(PEPC)が含まれる。カップリング反応のための適当な触媒には、N,N-[ジメチル]-4-アミノピリジン(DMAP)が含まれる。このようなカップリング反応は、当分野で周知であり、認められている。Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1941-1949を参照。

30

【 0 0 6 3 】

または、好ましくは塩化オキサリルおよびDMFとの反応により、式(11)の化合物を酸塩化物誘導体に変換し、アミンのアシル化に用いて式(12)の化合物を得てもよい。このようなアシル化反応は当分野で周知であり、認められている。Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., copyright 1999, John Wiley & Sons, pp 1929-1930を参照。この生成物を上記の方法により単離し、精製することができる。

40

【 0 0 6 4 】

また当業者は、工程 j に示すように、トリアルキル-アルミニウム試薬を適当なアミンと共に使用するかまたはマグネシウムアミドを使用することにより、式(3)のカルボキシルエステルを直接変換して式(12)のアミドを形成することを認めるであろう。

【 0 0 6 5 】

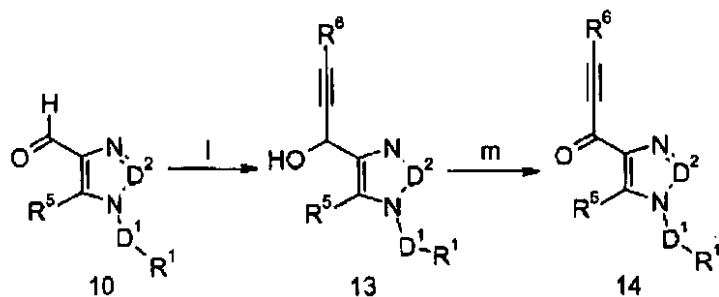
水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウムまたはボラン-硫化メチル錯体などの適当な還元剤を用いた処理により式(12)の化合物をさらに還元して、式(10)のアルデヒドを得ることができる(工程 k に示す)。Larock, R., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed. Wiley-VCH: New York, 1999, pp1269-1271を参照。

50

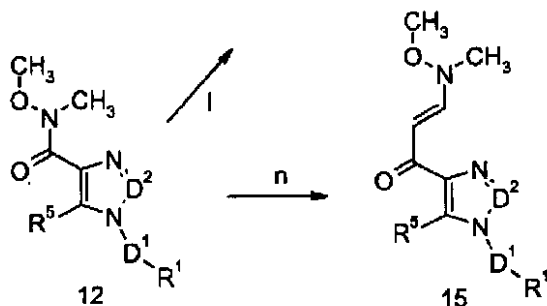
【 0 0 6 6 】

反応式 2

【 化 1 1 】



10



20

式(10)のアルデヒドまたは式(12)のN-メチル-N-メトキシアミド誘導体から、式(14)で示されるアルキニル-ケトンを合成することができる。

【 0 0 6 7 】

工程1は式(10)のアルデヒドまたは式(12)のN-メチル-N-メトキシアミドへのアルキニルアニオンの付加を示す。メチルリチウム、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミン、または好ましくはメチルもしくはエチルマグネシウムブロミドなどの適当な塩基で適当なアルキン进行处理することによりアルキニルアニオンが生じる。式(10)のアルデヒドを用いる場合には、ヒドロキシ中間体である式(13)を酸化して式(14)のケトンを得ることができる。このような反応は当分野で周知である。Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH : New York, 1999, pp 1234-1246を参照。または、式(12)のN-メチル-N-メトキシアミド誘導体を適当なアルキニルアニオンと反応させて、式(14)の化合物を直接得る。

30

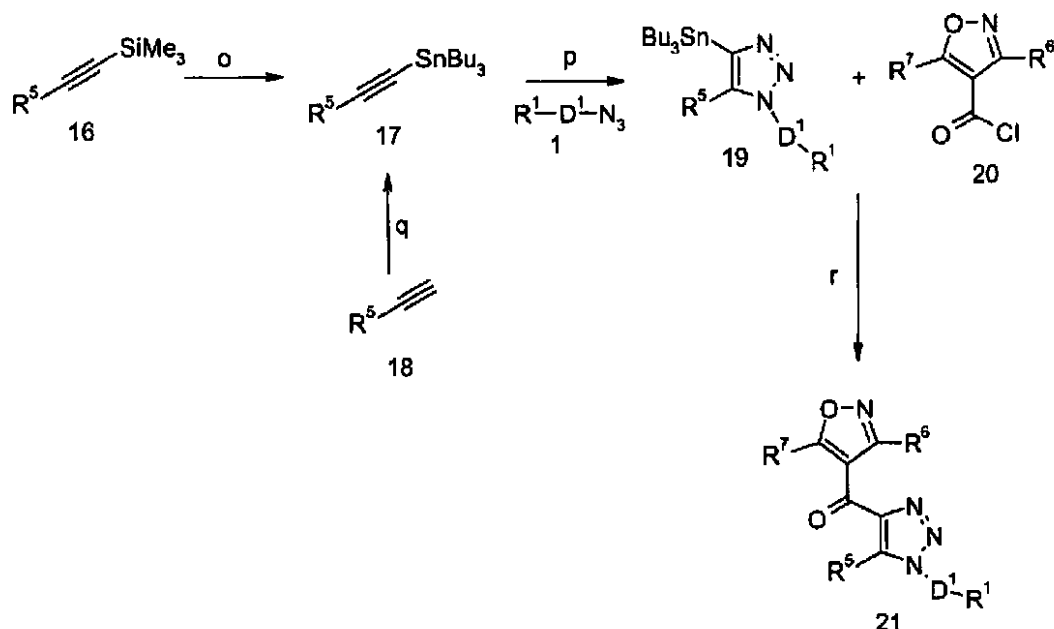
【 0 0 6 8 】

工程nは、式(12)のN-メチル-N-メトキシアミドにエチニルマグネシウムブロミドなどのエチニルアニオン試薬を添加して式(15)のビニロガスアミドを得る反応を示す。

【 0 0 6 9 】

反応式 3

【化 1 2】



10

工程 r において、式 (19) のスタンニル - トリアゾールと式 (20) の酸塩化物のクロス
カップリングにより、式 (21) の化合物は容易に製造される。これは、室温 ~ 100 の
温度範囲で、脱気した 1,4 - ジオキサン中、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ の存在下、塩化ア
シルおよびスタナンの約モル等量の混合物を加熱することにより行う。他の適当な触媒に
は、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ が含まれる
。別の溶媒には、DMF、トルエンおよび THF が含まれる。式 (21) の化合物を当分野
で既知の、本明細書中に記載されている方法により濃縮して精製する。

20

【0070】

式 (1) の適当なアジドと式 (17) の適当なスタンニル - アセチレンとの反応から、式 (19) のスタンニルトリアゾールを製造することができる。ベンゼン、クロロホルム、THF、または好ましくはトルエンなどの適当な溶媒中、反応物質を合わせ、反応が完了するまで加熱する。当分野で既知であり上に記載した方法により式 (19) の化合物を単離、精製する。

30

【0071】

式 (17) のスタンニル - アセチレンは、市販品として容易に入手可能、または式 (16) の化合物もしくは式 (18) の化合物から製造することができる。THF などの適当な溶媒に式 (16) の化合物を溶解し、次いで酸化ビス(トリブチル)スズおよび適当な TBAF (フッ化テトラブチルアンモニウム) またはトリメチルシラノラートカリウムなどの脱シリル化剤を添加する。また、-15 ~ -10 でエーテルまたは THF などの適当な溶媒にアルキンを溶解することにより、式 (17) の化合物を製造する。この混合物に、 $n\text{BuLi}$ を加え、次いで塩化トリブチルスズを加える。式 (17) の化合物を直接用いてもよいし、または上記の方法により単離、精製してもよい。

40

【0072】

式 (17) の様々なスタンニルアセチレンの形成は、当分野でよく知られている。例えば、WO 00/51614 ; WO 00/01702 ; WO 98/46228 ; Lambert et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2 (2001) 6 : 964-974 ; Yamamoto et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1991) 12 : 3253-7 ; Zhou et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1991) 11 : 2827-30 ; Warner et al., J. Org. Chem. (1994), 59(19) : 5822-23 ; and Jacob et al., Journal of the American Chemical Society (2000), 122(18) : 4295-4303 を参照。

【0073】

50

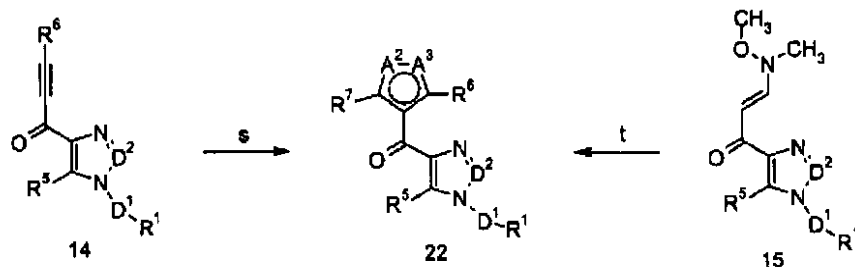
式(16)のシリル - アセチレンは、市販品として容易に入手することができる。または、シリル - アルキンを得るために適当なハロゲン化アリール化合物をトリメチルシリルアセチレンと反応させることにより、式(16)の化合物を製造することができることを当業者なら理解するであろう。この反応は、ヨウ化銅およびジクロロビス(トリフェニル - ホスフィン)パラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下に進行させる。他の適当な触媒には、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ および $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ または $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ が含まれる。

【0074】

反応式 4

経路 1

【化13】



当業者は、酸化ニトリルを用いて式(14)のアルキンを環化して式(I)の化合物(ここでは式(22)で示され、式中 A^2 および A^3 のうち一方は窒素であって、他方は酸素である)を得ることを認めるであろう。このような環化の例として、Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed. Blackwell Science, Inc.: Malden, MA, 2000, pp 442-448; Hussein, Ahmed Q.; El-Abadelah, Mustafa M.; Sabri, Wail S. *Heterocycles from nitrile oxides I*; J. Heterocycl. Chem.(1983), 20(2), 301-4を参照。

【0075】

R^5 がクロリドなどのハライドである式(I)の化合物のために、1級アミン、2級アミン、アルコールまたはチオールなど(これらに限定はされない)の適当な求核試薬を用いて置換を行って、さらに本発明の化合物を包含させることができる。March, J., *Advanced Organic Chemistry*, 1985, John Wiley and Sons, Inc., pp 255-446を参照。

【0076】

また、上記と同じ環化条件下で酸化ニトリルを用いて式(15)のビニロガスアミドを[3+2]環化することにより、式(22)の化合物(式中、 A^2 および A^3 の一方は窒素であり、他方は酸素であり、 R^7 は水素である)を得る。

【0077】

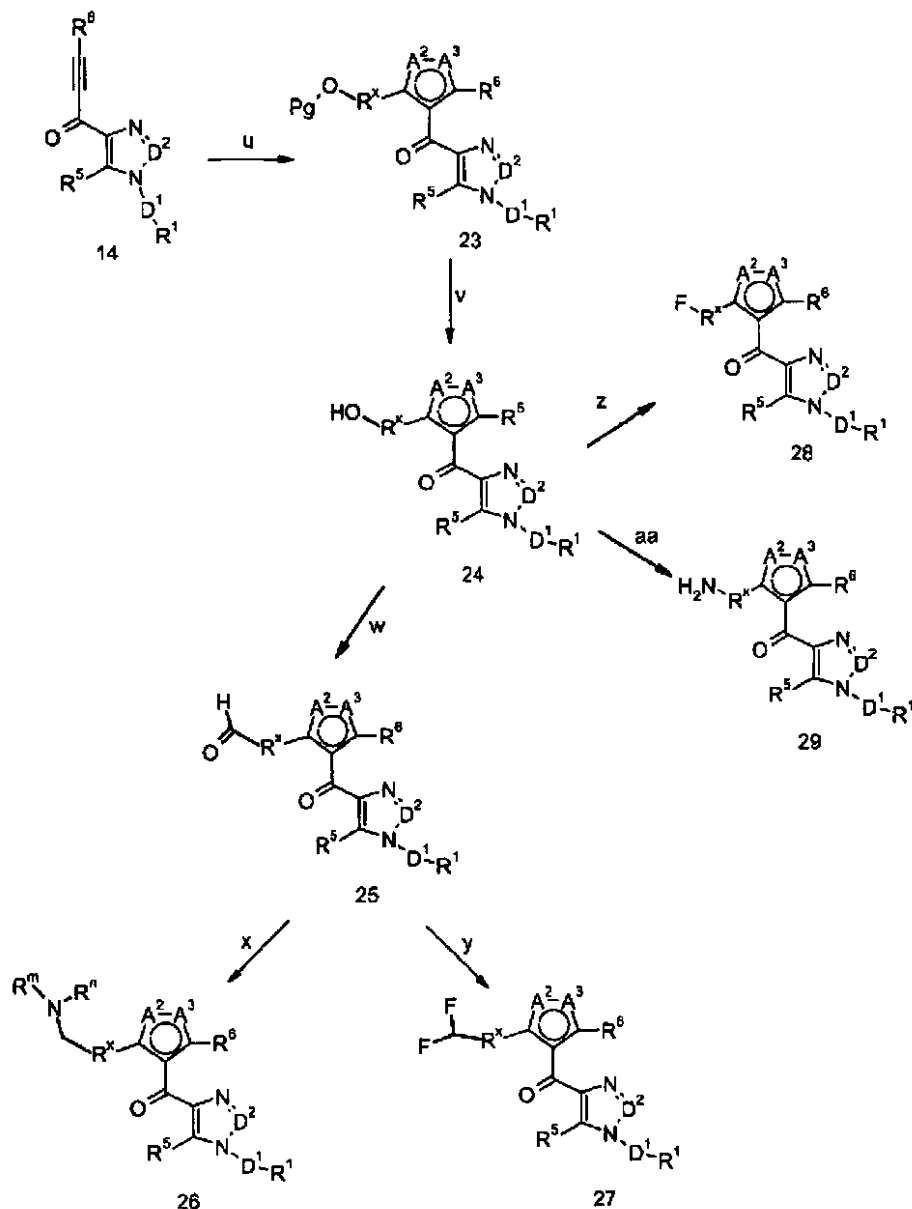
経路 2

10

20

30

【化 1 4】



反応式 4、経路 2 に示すように、式 (14) の化合物の環化を行って式 (23) の化合物を得ることができる。特に指定しない限りは、 R^x は $C_1 \sim C_4$ アルカン - ジイルを示す。工程 v に示すように、式 (23) の化合物 (式中、 Pg は THP またはトリメチルシランなどのヒドロキシ保護基である) を脱保護して、式 (I) の範囲内に包含される式 (24) の化合物を得てもよいことを当業者は理解するであろう。例えば、式 (23) の化合物を、MeOH または EtOH などの適当な溶媒に溶解し、 p -TsoH \cdot H₂O (パラ - トルエンスルホン酸) または CSA (カンファースルホン酸) などの適当な酸で処理する。または、THF および水の混合物中、酢酸で処理することによりこのアルコールを遊離させてもよい。既に記載したようにこの生成物を単離、精製するかまたは精製せずに用いることができる。

【0078】

当業者に既知である、または本明細書中に記載する別の変換を行って、式 (25 - 29) の化合物を得てもよく、これら化合物は全て、本発明の式 (I) に包含される。

【0079】

工程 w に示すように、式 (24) のアルコール含有化合物 (式中、 R^x は $C_1 \sim C_4$ アルカン - ジイルである) を酸化して式 (25) のアルデヒド (式中、 R^x は結合または $C_1 \sim C_4$ アルカン - ジイルである) を得てもよい。例えば、CH₂Cl₂ 中、DMSO、塩化オ

キサリルおよびトリエチルアミンの組み合わせを用いた反応によりアルコールを酸化してもよい。これらのおよび他の酸化条件は、Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp 1234-1246に記載されている。酸性水溶液条件を用いた処理により、対応するアセタールから式(25)のアルデヒドを製造することができることを当業者は認めるであろう。

【0080】

工程xに示すように、式(25)のアルデヒドをさらに変換して、式(26)の化合物(式中、 R^x は結合または $C_1 \sim C_3$ アルカン-ジイル)を得てもよい。この変換により、工程qに示すように、 $-NR^mR^n$ 基に加えてモルホリノ-置換アルキル基を得てもよいことを当業者は認めるであろう。THFまたは好ましくは1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中のカルバルデヒドの溶液にこのアミンを加え、次いで $NaHB(OAc)_3$ または $NaBH_3CN$ などの適当な還元剤を加える。当業者に周知であり上に記載した条件を用いて、この化合物を単離、精製する。

【0081】

または、式(25)の化合物に、工程yに示す反応を行い、式(27)のジ-フルオロ置換化合物(式中、 R^x は結合または $C_1 \sim C_3$ アルカン-ジイルである)も得てもよい。この反応において、(ジエチルアミノ)スルフル・トリフルオリドまたは[ビス(2-メトキシエチル)-アミノ]スルフル・トリフルオリドをフッ素化剤として用いてもよい。フッ素化剤をジクロロメタン、THFまたはエーテルに加え、反応を室温 ~ 50 の温度範囲で、1 ~ 6 時間進行させる。前述のように、式(27)の化合物を単離、精製する。

【0082】

工程zに示すように、(ジエチルアミノ)スルフル・トリフルオリドまたは[ビス(2-メトキシエチル)-アミノ]スルフル・トリフルオリドをフッ素化剤として用いて式(24)のアルコールを式(28)の化合物に変換してもよい。工程yにおけるように、ジクロロメタン、THFまたはエーテルを溶媒として用い、 $-78 \sim 0$ の温度範囲で反応を進行させる。反応物を短時間攪拌し、次いで室温に暖める。0.5 ~ 24 時間後、前述のようにして生成物を単離、精製することができる。

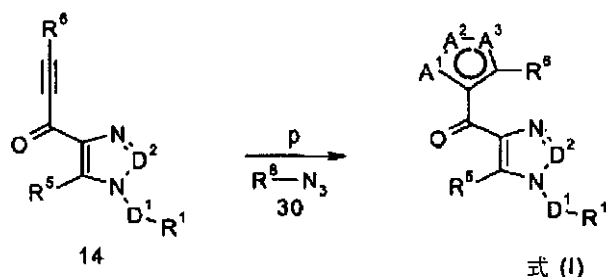
【0083】

式(29)のアミンを合成するために、工程aaに示すように反応を行う。 R_x が $-CH_2-$ である場合に、ジクロロメタン、エーテル、DMFまたは好ましくはTHFなどの適当な溶媒中、式(24)のメタノールをジフェニルホスホリルアジドおよび1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンと混合し、室温 ~ 80 の温度範囲で一晩攪拌する。 R_x が $C_2 \sim C_4$ アルキルである場合に、式(24)のアルコールを、通常の条件下でクロロ、プロモまたはスルホネートエステルなどの適当な脱離基に変換し、これを NaN_3 または LiN_3 などのアジド供給源で置換する。この粗生成物をTHFなどの溶媒に溶解し、トリフェニルホスフィン为数滴の水と共に加える。攪拌後、数時間から一晩反応を進行させる。式(29)の得られたアミンを当業者に周知の方法により精製する。

【0084】

反応式5

【化15】



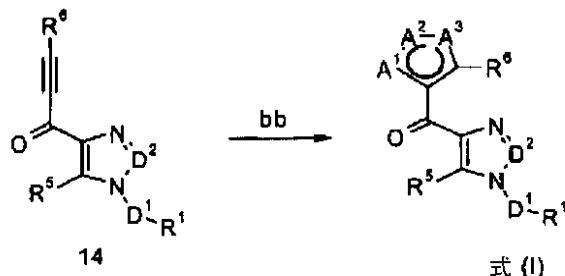
反応式5において、式(14)の化合物を式(30)の適当なアジドと混合し、式(I)のケ

ト - トリアゾール化合物(式中、 $-A^1 - A^2 - A^3 -$ は $-NR^8 - N = N -$ または $-N = N - NR^8 -$)を得ることができる。式(1)のアジドと同様の方法で、式(30)のアジドを製造する。本質的に、上記の反応式3、工程pに記載のように反応を行う。他の部分で記載した反応と同様に、 R^8 置換基が変換され、代わりに置換された式(I)の化合物が得られるであろうことを当業者は認めるであろう。

【0085】

反応式6

【化16】



10

工程bbに示すように、式(I)のケト - ピラゾール化合物を合成するために、化合物(14)をトルエン、ベンゼンまたは好ましくはTHF/エーテルなどの溶媒に溶解する。適当なジアゾアルキル試薬、好ましくはトリメチルシリルジアゾメタンを加える。室温 ~ 80 で24 ~ 72時間、反応を進行させて、式(I)のピラゾール(式中、 $-A^1 - A^2 - A^3 -$ は $-NR^8 - N = CR^7 -$ 、 $-N - NR^8 - CR^7 -$ 、 $-CR^7 = N - NR^8 -$ または $-CR^7 - NR^8 - N -$ であり、 R^7 は水素または $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R^8 は水素である)の位置異性体混合物を得る。当業者に周知の方法によりこの混合物を分離することができる。

20

【0086】

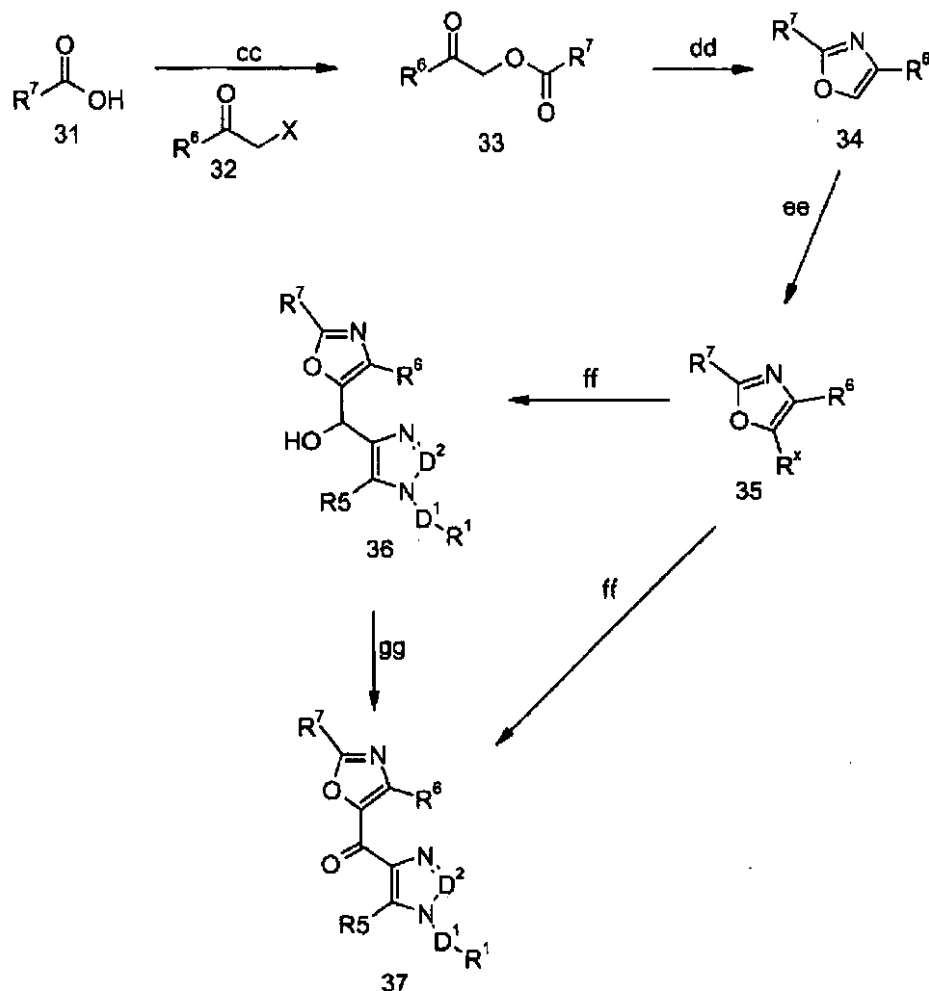
上記の式(I)の化合物(式中、 R^8 は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)を合成するために、エーテルまたは好ましくはTHFなどの溶媒に所望のピラゾールを溶解し、 N_2 下で冷却する。温度は、 $-20 \sim$ 室温の範囲でよいが、0 が好ましい。この混合物に、*t*-BuLi、*sec*-BuLi、NaHまたは好ましくは*n*-BuLiなどの塩基を1時間、攪拌しながら加え、次いでハロゲン化アルキルまたはスルホン酸アルキルなどの適当なアルキル化剤を加える。好ましいアルキル化剤には、ジメチル硫酸またはヨードメタンが含まれる。この反応物を室温に暖めながら一晩攪拌する。反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出する。当業者に周知の方法により所望の生成物を単離、精製する。

30

【0087】

反応式7

【化 17】



反応式7において、式(I)の記載に包含される式(37)の化合物の形成を示す。式(31)化合物のカルボン酸ナトリウム塩を式(32)のアルファ - ハロアセトフェノン(Xはクロロまたはブロモなどのハロゲンである)の溶液に添加することにより工程ccを行う。DMFなどの適当な溶媒中で反応を行う。室温～50℃の温度範囲で反応を進行させ、式(33)の化合物を得る。当業者に周知の方法により、所望の化合物を抽出し、濃縮し、精製する。

【0088】

工程ddに示すように、アセトアミドを用いた式(33)の化合物の環化により式(34)のオキサゾールを製造することができる。反応は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ などの酸の存在下に行うのが好都合である。混合物を100～130℃に数時間暖め、次いで室温に冷却する。当業者に周知の方法により式(34)の化合物の抽出、濃縮および精製を行う。反応をニートで、またはトルエン、ジフェニルエーテルまたはクロロベンゼンなどの適当な溶媒中で行ってもよい。オキサゾールの形成は、当分野で周知である。例えば、Pei et al., Synthesis(1998) 1298-1304; Joule and Mills, "Heterocyclic Chemistry"(4th ed., 2000) Blackwell Science, Ltd: Malden, MA; Chapter 21を参照。

【0089】

工程eeに示すように、式(35)の化合物(式中、 R^x はブロモまたはヨードなどのハロゲンである)を、式(34)の化合物から製造することができる。 R^x がブロモである場合、新たに再結晶したN - ブロモ - スクシンイミド(NBS)および $(\text{PhCO})_2\text{O}_2$ を CCl_4 中の式(34)化合物溶液に加える。AIBNをラジカル開始剤として用いてもよいことを当業者は理解するであろう。または、N - ヨード - スクシンイミド(NIS)を用いてオキサゾールのヨード化を行い、式(35)の化合物(式中、 R^x はヨードである)を製造

することができる。

【0090】

工程 f f において、- 78 ~ - 40 で、T H F またはエーテルなどの適当な溶媒中の式(35)の5 - プロモ - オキサゾールの溶液に t - B u L i を加える。この溶液に、式(10)のアルデヒドのT H F またはエーテル溶液を加える。この温度で反応物を攪拌し、次いで24 ~ 60時間、室温に暖める。当分野で周知の方法により、式(36)のアルコールを濃縮し、精製する。

【0091】

または、工程 f f において、式(35)のグリニャール試薬を用いるなら、T H F またはエーテルなどの蒸留したての溶媒中の式(35)の5 - プロモ - オキサゾールの溶液に削状 M g とヨウ素の小結晶を加える。この混合物を還流温度で攪拌し、次いで室温に冷却する。適当な溶媒、例えばT H F またはエーテル中の式(10)のアルデヒドの溶液をグリニャール溶液に加え、この溶液を1 ~ 4時間、攪拌する。当分野で周知の方法により、式(36)のアルコールを抽出、濃縮および精製する。

【0092】

工程 g g において、M n O ₂ などの適当な酸化剤の存在下で式(36)のアルコールを反応させて、式(37)のケト - オキサゾールを得てもよい。C H ₂ C l ₂ などの溶媒中で反応を行うのが好都合である。他の溶媒、例えばジエチルエーテルまたはトルエンを用いてもよく、反応を室温で、または加熱して行ってもよい。Dess - Martinペルヨージナン、SwernまたはP D C などの当業者に周知の他の方法により工程 g g の酸化反応を行ってもよい。

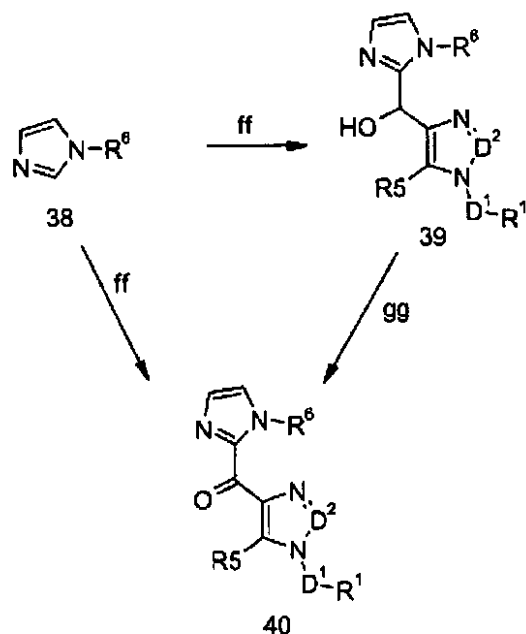
【0093】

式(12)の活性化アミドを用いた処理により式(35)のオキサゾールから式(37)のケトン直接製造してもよい。この変形において、上記(工程 f f)のように、オキサゾールを有機リチウムまたは有機マグネシウム・プロミド試薬に変換し、T H F またはエーテルなどの適当な溶媒中の式(12)のアミド溶液を加える。得られる混合物を室温で、4 ~ 60時間、攪拌する。前述のように、式(37)の生成物を単離、精製する。

【0094】

反応式 8

【化18】



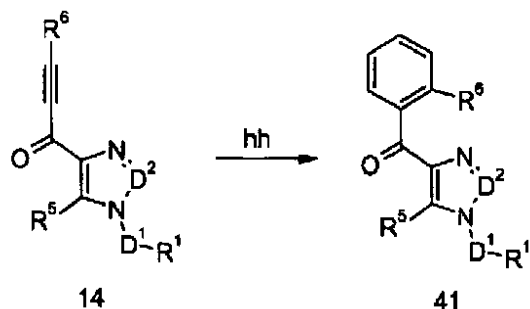
反応式 8 において、式(I)の記載に包含される式(40)の化合物の合成を示す。式(38)の化合物に反応式 7 に示すものと同様の反応を行い、式(39)のアルコールまたは式(

40)のケト-イミダゾールを得る。当業者に周知である前述の方法により式(39)のアルコールを酸化して式(40)の化合物を得てもよい。

【0095】

反応式9

【化19】



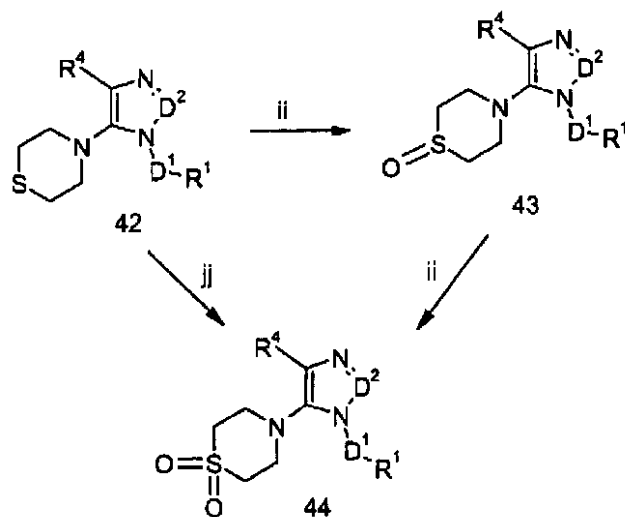
10

反応式9において、式(14)のプロピノンクロロベンゼンに溶解し、次いでアルファ-ピロンを添加することにより本発明の式(I)に包含される式(41)の化合物を製造することができる。さらにピロンを加えて反応を促進し、完了させる。反応を110 から160 で、好ましくは130 で24~72時間行う。トルエン、プロモベンゼン、ジフェニルエーテルまたはキシレンなどの他の溶媒を用いて反応を行ってもよい。

【0096】

反応式10

【化20】



20

30

反応式10において、工程iiに示すように、式(42)の化合物に一連の酸化反応を行い、式(43)および(44)の化合物を得る。当分野で理解されており、他の部分に記載するように、対応するハライドの置換により式(42)のチオモルホリノ化合物を合成する。また、工程jjに示すように、式(42)の化合物から式(44)の化合物を直接合成してもよい。式(42)、(43)および(44)の各化合物は式(I)の化合物の範囲内に包含される。

40

【0097】

工程iiにおいて、EtOH、CH₂Cl₂または好ましくはMeOHなどの適当な溶媒中の式(42)のチオモルホリニル基質の溶液に過酸化水素水を加える。0 ~ 40 で、8~48時間攪拌しながら反応を進行させる。当業者に周知である、前述の方法で式(43)または式(44)の生成物を精製してもよい。

【0098】

または、工程jjに示すように、ジクロロメタン中、3-クロロペルオキシ安息香酸との反応により、式(44)の化合物を直接合成してもよい。溶媒としてMeOHまたはEt

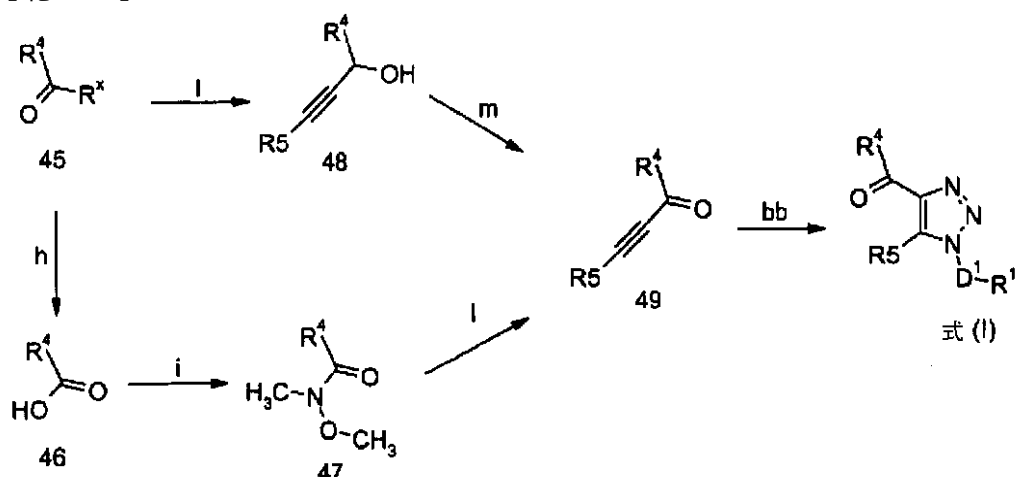
50

OHを用いて反応を行ってもよい。攪拌しながら、0～40℃で1～3時間、反応を進行させる。当分野で周知の方法により生成物を精製する。

【0099】

反応式11

【化21】



10

反応式11に示すように、最終工程でトリアゾールを形成することにより、式(I)の化合物(式中、D²は窒素である)を合成することができる。ここに記載する工程は、前述の同様の反応のための工程に相当する。既に記載したように、対応するアルキンから、式(45)の化合物(R^xは水素またはC₁～C₄アルコキシである)を合成する。

20

【0100】

式(I)のトリアゾール化合物の合成において、他の部分に記載するように、式(49)の化合物を適当なアジドと反応させる。

【0101】

本質的に、反応式2に記載したように、式(49)のアルキニル-ケトンを合成することができる。簡潔に説明すると、工程Iにおいて、アルキニルアニオンを式(45)の化合物(R^xは水素である)または式(47)のN-メチル-N-メトキシアミドに加える。適当な塩基、例えばメチルリチウム、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンまたは好ましくはメチルまたはエチルマグネシウムブロミドで適当なアルキンを処理することにより、アルキニルアニオンを生じさせる。式(45)のアルデヒドを用いる場合には、ヒドロキシ中間体、式(48)を酸化して式(49)のケトンを得ることができる。このような反応は当分野で周知である。Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley-VCH: New York, 1999, pp 1234-1246を参照。または、式(47)のN-メチル-N-メトキシアミド誘導体を適当なアルキニルアニオンと反応させて、式(49)の化合物を直接得る。

30

【0102】

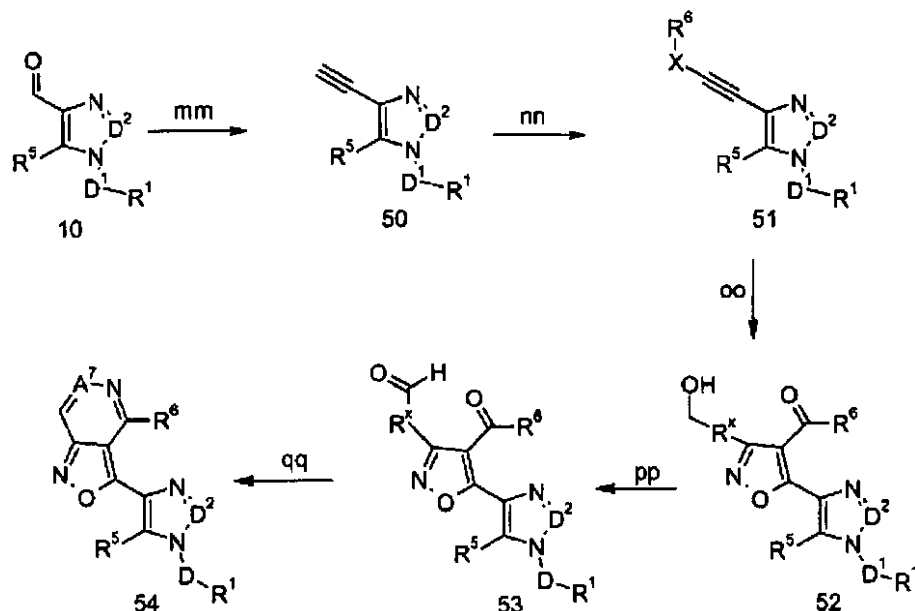
本明細書中に記載するように、式(47)のN-メチル-N-メトキシアミド誘導体は式(45)の化合物(R^xはC₁～C₄アルコキシである)から製造する。Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd Ed., 1999, John Wiley & Sons, pp 1941-1949; 1959-1968も参照。

40

【0103】

反応式12

【化 2 2】



反応式 1 2 は、反応式 1 3 において用いる式 (5 4) の化合物の合成を示す。(1 - ジアゾ - 2 - オキシ - プロピル) - ホスホン酸ジメチルエステルなどのジアゾアルキルホスホネートとの反応により、式 (1 0) のアルデヒドから式 (5 0) のアルキンを製造することができる。MeOH または EtOH などの適当な溶媒および K_2CO_3 などの塩基中で、反応を行う。工程 *nn* に示すように、式 (5 0) のアルキンから、LDA、NaH または BuLi などの適当な塩基を用いた脱プロトン化、次いで適当なアルデヒドを用いた処理により、式 (5 1) の化合物 (式中、X は -CH(OH)- である) を製造することができる。当分野で周知である前述の方法により、式 (5 1) のアルコールを酸化して対応するメタノン (式中、X は -C(O)- である) を得てもよい。

【0104】

工程 *oo* において、トリエチルアミンなどの適当な塩基の存在下、置換ニトロアルキル化合物および 1,4 - フェニル - ジイソシアネートなどのイソシアネートで式 (5 1) のメタノン化合物を処理して、式 (5 2) のイソオキサゾール (式中、 R^x は $C_1 \sim C_2$ アルカン - ジルである) を得てもよい。

【0105】

工程 *pp* に示すように、式 (5 2) のヒドロキシル基を酸化して、式 (5 3) の化合物 (式中、 R^x は結合またはメチレンである) を得ることができることを当業者なら理解するであろう。多くの異なる酸化剤により、例えば、Dess - Martin ペルヨージナン酸化条件下で、または DMSO およびトリエチルアミンの組み合わせを塩化オキサリルと共に用いて、アルコールを酸化することができる。このような酸化は、当分野で周知の方法により容易に行われる (Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed., Wiley - VCH: New York, 1999, pp 1234-1246)。当分野で周知の方法により、この反応生成物を単離、精製することができる。

【0106】

または、適当なアセタールの脱保護により式 (5 3) の化合物を製造することができる。このような脱保護は、当分野で周知の方法により容易に行われる (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience))。

【0107】

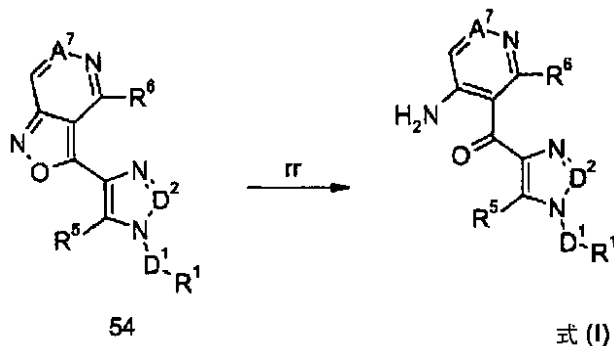
酢酸などの酸性条件下、酢酸アンモニウムまたはヒドラジンと式 (5 3) の適当なアルデヒド含有化合物を反応させることにより、式 (5 4) の化合物を合成することができる。例えば、式 (5 3) の化合物において R^x がメチレンである場合に、酢酸アンモニウムとの反

応により式(54)の化合物(式中、 A^7 が CR^7 である)が得られる。 R^x が結合である場合には、ヒドラジンとの反応により式(54)の化合物(式中、 A^7 が窒素である)が得られる。

【0108】

反応式13

【化23】



10

反応式13は、式(54)の化合物の還元による、式(I)の化合物(式中、 R^4 が式(1B)のラジカルである)の形成を示す。具体的には、アセトニトリルなどの適当な溶媒に二環式イソオキサゾールを溶解する。この反応物に、モリブデンヘキサカルボニルおよび水を加える。反応を進行させるためにこの溶液を加熱してもよいことを当業者なら理解するであろう。場合により、気密容器中、 $H_2/Pt-C$ を用いて還元反応を行ってもよい。シリカゲルクロマトグラフィーまたは再結晶などの当分野で周知の方法により、式(I)の生成物を精製する。このような反応は当分野で開示されている。Nitta et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1982) 877を参照。

20

【0109】

製造例

一般的製造例A

適当なハロゲン化アルキル(1当量)およびアジ化ナトリウム(3当量)をDMSO/水(約10:1、10mL/g NaN_3)中で混合し、室温で2~12時間攪拌する。非ベンジル型ハロゲン化アルキルは、反応促進のために50~80℃の加熱を必要とするかもしれない。反応完了時に、水を加え、エーテルで抽出する。有機層を水($\times 2$)およびブラインで洗浄する。有機層を乾燥し(Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮する。通常、得られるアジドをさらに精製せずに用いてもよい。

30

【0110】

一般的製造例Aの方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 1】

製造例 番号	生成物	物理データ
1	1-アジドメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンゼン	TLC R_f = 0.70 (20% EtOAc/ヘキサン)
2	2-アジドメチル-1,4-ビス-トリフルオロメチル-ベンゼン	TLC R_f = 0.90 (20% EtOAc/ヘキサン)
3	1-アジドメチル-3-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゼン	TLC R_f = 0.78 (20% EtOAc/ヘキサン)
4	1-アジドメチル-5-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゼン	TLC R_f = 0.76 (20% EtOAc/ヘキサン)
5	1-アジドメチル-2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゼン	TLC R_f = 0.78 (20% EtOAc/ヘキサン)
6	1-アジドメチル-3-トリフルオロメチル-ベンゼン	TLC R_f = 0.70 (20% EtOAc/ヘキサン)
7	4-アジドメチル-1-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゼン	TLC R_f = 0.89 (20% EtOAc/ヘキサン)
8	1-アジドメチル-3,5-ジクロロベンゼン	TLC R_f = 0.57 (20:1 hex/EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.36 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 4.36 (s, 2H)
9	1-アジドメチル-3,5-ジメチルベンゼン	TLC R_f = 0.68 (20:1 hex/EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.03 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)
10	1-アジドメチル-3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゼン	TLC R_f = 0.42 (20:1 hex/EtOAc) $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 4.58 (s, 2H) IR: 2105cm^{-1}
11	2-アジドメチル-[1,3]ジオキソラン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 5.12 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.36 (d, J = 3.5 Hz, 2H)
12	2-アジド-1,1-ジメトキシ-エタン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.57 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H)
13	(2-アジド-エトキシ)-tert-ブチル-ジメチル-シラン	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.80 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); TLC R_f 0.67 (30% EtOAc/ヘキサン)

10

20

30

【 0 1 1 1 】

製造例 14 (2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノール

2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-ベンズアルデヒド(9.0g、40.9mmol)をMeOH(100mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(1.45g、38.3mmol)で処理する。室温で1時間攪拌し、次いで1N HClでpH3に注意深くクエンチする。濃縮し、次いで水性混合物を CH_2Cl_2 (3×100mL)で抽出する。有機相を合わせ、飽和 NaHCO_3 (100mL)およびブライン(100mL)で洗浄する。有機層を乾燥、次いで濾過し、濃縮する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(100%ヘキサン~40% EtOAc/ヘキサンの直線勾配を使用)により精製して、(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノール(6.86g、75%)を無色油状物として得る。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19(m, 1H), 7.10(dd, 1H, J = 2.9, 8.8 Hz), 6.83(d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.66(d, 2H, J = 6.4 Hz), 3.85(s, 3H), 2.21(t, 1H, J = 6.4 Hz)。

40

【 0 1 1 2 】

製造例 15 2-アジドメチル-1-メトキシ-4-トリフルオロメトキシ-ベンゼン

(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)-メタノール(4.49g、20.2mmol)をDMF(40mL)に溶解し、塩化チオニル(1.65g、22.6mmol)で処理する。室温で2時間攪拌し、次いで炭酸カリウム(5.57g、40.3mmol)、アジ化ナトリウム(

50

2.35 g、36.1 mmol)およびDMSO(40 mL)で処理する。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水(100 mL)中に注ぎ、そしてエーテル(3 × 100 mL)で抽出する。有機相を合わせ、水(2 × 100 mL)およびブライン(100 mL)で洗浄する。有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、標記化合物(4.77 g、96%)を無色油状物として得、これをさらに精製せずに用いてもよい。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.14(m, 2H), 6.87(m, 1H), 4.34(s, 2H), 3.85(s, 3H)。

【0113】

製造例16 3 - オキソ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - プロピオン酸メチルエステル
メタノール(4.5 mL、19.8 mmol)中のナトリウムメトキシドの25重量%溶液をトルエン(40 mL)に加え、N₂下で85℃に加熱する。ピリミジン - 5 - カルボン酸・エチル
エステル(2.0 g、13.2 mmol)をEtOAc(2.1 mL)に溶解し、トルエン溶液に滴加する。反応混合物を1時間加熱し、次いでナトリウムメトキシド(715 mg、13.2 mmol)のEtOAc(15 mL)懸濁液を滴加する。反応混合物を85℃で一晩加熱し、次いで室温に冷却し、氷酢酸(12 mL)および水(150 mL)の溶液中に注ぐ。室温で1時間攪拌した後、EtOAc(3 × 100 mL)で抽出する。有機相をブライン(200 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、そして減圧下で濃縮して標記化合物を互変体の混合物として得る：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)エノール型 12.43(s, 1H), 9.26(s, 1H), 9.10(s, 2H), 5.76(s, 1H), 3.86(s, 3H); ケト型 9.42(s, 1H), 9.30(s, 2H), 4.06(s, 3H), 3.74(s, 2H)。

【0114】

製造例17 3 - オキソ - 3 - ピラジン - 2 - イル - プロピオン酸メチルエステル
NaOMe(1.5当量)をトルエンに溶解し、90℃に加熱する。2 - ピラジンメチル
エステル(1.0当量)およびEtOAc(2.0当量)のトルエン溶液を滴加し、90℃で加熱する。20時間後、混合物を真空濃縮する。過剰なEtOAc中でスラリー化し、20時間還流する。室温に冷却し、次いで水を加え、EtOAcで抽出する。乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して標記化合物を得る。TLC R_f = 0.58(1:1 EtOAc/ヘキサン)。

【0115】

製造例18 1 - (3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1H - [1,2,3]トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル
イソニコチノイル酢酸エチル(2.52 g、13.0 mmol)および3,5 - ビス - トリフルオロベンジルアジド(3.54 g、13.1 mmol)のDMSO(20 mL)溶液を、破碎したK₂CO₃(5.72 g、41.4 mmol)で処理する。この混合物を40℃に暖め、18時間攪拌し、次いでH₂Oで希釈し、混合物がpH7に達するまで1N HClで処理する。この混合物をEtOAc(2 × 50 mL)で抽出する。有機相を合わせ、H₂O(2 × 50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、次いで有機層を乾燥、濾過し、そして濃縮する。粗物質をヘキサンでトリチュレートし、次いで固体を40% EtOAc/ヘキサンから再結晶して、標記化合物(2.80 g、48%)を得る。MS(EI+) 445.2(M+H); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 8.74(dd, 2H, J=1.5, 4.4 Hz), 7.80(s, 1H), 7.45(s, 2H), 7.13(dd, 2H, J=2.0, 4.4 Hz), 5.56(s, 2H), 4.27(q, 2H, J=7.3 Hz), 1.28(t, 3H, J=7.3 Hz)。分析(C₁₉H₁₄F₆N₄O₂): 計算値 C, 51.36; H, 3.18; N, 12.61。実測値 C, 51.35; H, 3.21; N, 12.52。

【0116】

製造例18と同様の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 2】

製造例 番号	生成物	物理データ
19	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	MS (ES) 382.1 (M+1), MS (ES-) 380.0 (M-1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.42 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 2.50 (s, 3H), 1.41 (t, 3H, J = 7.4 Hz)
20	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	MS (ES) 431.1 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8.76 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)
21	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	R _f = 0.42 (2:1 ヘキサン/EtOAc); MS (ES): 444.1 (M+1); ¹ H NMR (CDCl ₃ , 250 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)
22	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	MS(ES) 431.29 (M+1); TLC R _f = 0.29 (1:1 EtOAc/ヘキサン)
23	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリミジン-5-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.91 (s, 3H)
24	1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル	MS (ES) 377.0, 379.0 (M+1); TLC R _f = 0.50 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
25	1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	MS(ES) 363.0, 365.0 (M+1) ⁺ ; R _f = 0.38 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
26	5-ピリジン-3-イル-1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	MS(ES) 363.2, 364.2 (M+1) ⁺
27	5-ピリジン-3-イル-1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	MS(ES) 363.2, 364.2 (M+1) ⁺ ; R _f = 0.28 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
28	1-(2,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	MS(ES) 431.2, 432.2 (M+1) ⁺
29	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	MS (ES+) 431.0 (M+1) ⁺ , MS (ES-) 429.0 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (dd, 1H, J = 1.8, 4.9 Hz), 8.49 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.51 (dt, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.40 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)
30	1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メチルエステル	MS(ES) 331.1, 332.2 (M ⁺ +1); R _f = 0.19 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

10

20

30

40

【 0 1 1 7 】

製造例 31 1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ヒドロキシ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド(5.5 mL、エタノール中 21 重量%)およびマロン酸ジエチル(2.50 mL、16.5 mmol)のエタノール(26 mL)溶液を1-アジドメチル-3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンゼン(4.40 g、16.3 mmol)のエタノール(6 mL)溶液と混合し、80 に加熱する。7時間後、室温に冷却し、混合物を真空濃縮する。粘性油状物をH₂O(20 mL)に溶解し、溶液がpH 2~3に達するまで1N HCl水溶液を加える。白色沈殿物を濾過により集め、減圧下で乾燥して標記化合物を得る。MS(ES) 384.0(M+H)⁺,

50

MS(ES-) 382.1(M-H) ; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) 8.05(s, 1H), 7.92(s, 2H), 5.41(s, 2H), 4.15(q, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.22(t, 3H, $J=7.3$ Hz)。

【0118】

製造例 32 1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

PCl_5 (5.73 g、27.5 mmol) を 1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ヒドロキシ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル(5.30 g、13.8 mmol) のトルエン(150 mL) 溶液と混合し、50 に加熱する。2 時間後、室温に冷却し、溶液を濃縮し、そして粗物質をエーテル(100 mL) に溶解する。有機溶液を飽和 NaHCO_3 (2 × 100 mL) およびブライン(100 mL) で洗浄し、乾燥し、濾過して濃縮する。50% ~ 80% EtOAc/ヘキサンの直線勾配を用いるシリカゲルのショートプラグ(short plug)を通し、次いで1:1 ジエチルエーテル:石油エーテル(150 mL) から再結晶することにより、粗物質を精製する。MS(ES) 402.0(M+H) $^+$; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) 7.88(s, 1H), 7.76(s, 2H), 5.67(s, 2H), 4.43(q, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.40(t, 3H, $J=7.0$ Hz)。

10

【0119】

製造例 33 1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ヒドロキシ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

マロン酸ジエチル(1.91 g、11.9 mmol)、3,5-ジクロロベンジルアジド(2.40 mL, 11.9 mmol) および炭酸カリウム(4.94 g、35.8 mmol) を DMSO (15 mL) 中で混合し、混合物を50 で8時間加熱する。冷却した混合物を水で希釈し、pHをHCl水溶液で5~6に調整し、 CH_2Cl_2 で抽出する。合わせた抽出物を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 / MeOH 勾配) にかけて、3.28 gの標記化合物を油状物として得る。MS(ES) 316.0, 318.0(M+1) $^+$ 。

20

【0120】

製造例 34 5-クロロ-1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル

1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ヒドロキシ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸エチルエステル(1当量) を PCl_5 (2当量) とトルエン中で混合し、反応が完了するまで40~50 で加熱する。この混合物を濃縮し、 NaHCO_3 水溶液で処理し、 Et_2O で抽出する。合わせた抽出物を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。MS(ES) 334.0, 336.0(M+1) $^+$ 。

30

【0121】

一般的製造例 B

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10当量) の水溶液を適当なエステル(1当量) のジオキサン溶液に加え、一晚攪拌する。5N HCl 溶液でpHを1~2の酸性にし、沈殿物を濾過により集める。この物質を真空下で乾燥して所望の生成物を得る。

【0122】

一般的製造例 B の方法により、以下の化合物を製造することができる。

40

【表 3】

製造例 番号	生成物	物理データ
35	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール- 4-カルボン酸	MS(ES) 372 (M^+-1); 1H NMR (400 MHz, DMSO): 5.89 (s, 2H); 8.03 (s, 2H); 8.15 (s, 1H)
36	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリ アゾール-4-カルボン酸	MS(ES) 415 (M^+-1); 1H NMR (400 MHz, DMSO): 5.76 (s, 2H); 7.43 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz); 7.70 (s, 2H); 8.04 (s, 1H); 8.66 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz)
37	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリ アゾール-4-カルボン酸	MS(ES) 418.1 ($M+1$)

【表 4】

38	1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS (ES) 349.0, 351.0 (M+1)
39	5-クロロ-1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS (FAB) 305.9 M ⁺ ; TLC R _f = 0.05 (7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
40	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS (ES-) 415.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.05 (br s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.56 (d, 1H, <i>J</i> = 1.5 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.85 (dt, 1H, <i>J</i> = 2.0, 7.8 Hz), 7.71 (s, 2H), 7.48 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 7.8 Hz), 5.79 (s, 2H)
41	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS(ES-) 352.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.31 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)
42	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	R _f = 0.40 (2:1 CHCl ₃ /MeOH); MS (ES): 416.1 (M+1)
43	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-5-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 5.69 (s, 2H)
44	1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS(ES) 349.0, 351.0 (M+1)
45	5-ピリジン-3-イル-1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS(ES) 349.1, 350.2 (M+1)
46	5-ピリジン-3-イル-1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS(ES) 349.2, 350.2 (M+1)
47	1-(2,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS(ES) 417.2 (M+1)
48	1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS (ES+) 395.2 (M+1) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.99 (br s, 1H), 8.66 (d, 1H, <i>J</i> = 3.9 Hz), 8.58 (s, 1H), 7.88 (dt, 1H, <i>J</i> = 2.0, 7.8 Hz), 7.51 (dd, 1H, <i>J</i> = 4.9, 7.8 Hz), 7.29 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.4, 8.8 Hz), 7.01 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.58 (s, 3H)
49	1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸	MS(ES) 317.1, 318.2 (M ⁺ +1)

10

20

30

【 0 1 2 3 】

一般的製造例 C

N, O - ジメチル - ヒドロキシルアミン (1.3 当量)、EDCI (1.3 当量)、および DMAP (0.6 ~ 1.3 当量) を適当なカルボン酸 (1 当量) の CH₂Cl₂ (0.3 M) 溶液に加える。この溶液を室温で 5 ~ 24 時間攪拌し、次いで CH₂Cl₂ で希釈し、水、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄する。この有機溶液を乾燥、濾過、濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィーまたは再結晶により精製する。

40

【 0 1 2 4 】

一般的製造例 C の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 5】

製造例 番号	生成物	物理データ
50	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリ アゾール-4-カルボン酸メトキシ-N-メ チル-アミド	MS(ES) 460.1 (M-H), MS(ES ⁺) 458.1 (M- H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.43 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H, J = 4.8, 7.7 Hz), 5.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (br s, 3H)
51	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール- 4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-アミ ド	MS (ES) 397.1 (M+H), MS (ES ⁺) 395.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.45 (br s, 3H), 2.46 (s, 3H)
52	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリ アゾール-4-カルボン酸メトキシ-N-メ チル-アミド	MS (ES) 461.2 (M+1); TLC R _f = 0.47 (5% MeOH/CHCl ₃)
53	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール- 4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-アミ ド	MS (ES) 417.0 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (br s, 3H)
54	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピリミジン-5-イル-1H-[1,2,3]ト リアゾール-4-カルボン酸メトキシ-N- メチル-アミド	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.38 (br s, 3H)
55	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリ アゾール-4-カルボン酸メトキシ-N-メ チル-アミド	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8.75 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.21 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.57 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H); MS (m/e): 460.1 (M + H ⁺)
56	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾー ル-4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-ア ミド	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (s, 1 H), 7.52-7.44 (m, 5 H), 7.24-7.22 (m, 2 H), 5.55 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H) MS (m/e): 459.1 (M + H ⁺)
57	1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン- 4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カル ボン酸メトキシ-N-メチル-アミド	MS(ES) 392.22 (M+1)
58	1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン- 3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カル ボン酸メトキシ-N-メチル-アミド	MS (ES) 392.1, 394.0 (M+1) ⁺ . R _f = 0.30 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
59	5-ピリジン-3-イル-1(3-トリフルオロメ チル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾー ル-4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-ア ミド	MS (ES) 392.2, 393.2 (M+1) ⁺ . R _f = 0.31 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

10

20

30

【表 6】

60	5-ピリジン-3-イル-1(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-アミド	MS (ES) 392.2, 393.3 (M+1) ⁺ . R _f = 0.19 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
61	1-(2,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-アミド	MS (ES) 460.2, 461.2 (M+1) ⁺ . R _f = 0.22 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
62	1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-アミド	MS (ES+) 438.2 (M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (dd, 1H, J = 2.0, 4.9 Hz), 8.48 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.66 (dt, 1H, J = 2.0, 8.3 Hz), 7.34 (dd, 1H, J = 4.9, 8.3 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.34 (br s, 3H)
63	1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸メトキシ-N-メチル-アミド	MS (ES) 360.2, 361.2 (M ⁺ +1); R _f = 0.07 (50% EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

10

【 0 1 2 5 】

20

製造例 6 4 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - メタノール

1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル (1 0 . 0 g) を M e O H (1 1 0 mL) に溶解する。 N a B H ₄ (2 . 6 4 g 、 3 当量) を加え、還流まで一晩暖める (7 0) 。室温に冷却し、等容量の水を有する分液漏斗にゆっくり注ぎ、 C H ₂ C l ₂ で抽出する。有機層を乾燥し、濃縮し、 E t O A c / ヘキサンから再結晶して 7 . 0 g (7 5 %) の標記化合物を得る。 MS (ES) 403.2 (M + 1) ; ¹ H NMR : (400 MHz , C D ₃ O D) : 8.65 (dd , J = 5.2 , 1.6 Hz , 1H) 8.53-8.52 (m , 1H) , 7.89 (s , 1H) , 7.86-7.83 (m , 1H) , 7.60 (s , 2H) , 7.56-7.53 (m , 1H) , 5.83 (s , 2H) , 4.59 (s , 2H) 。

30

【 0 1 2 6 】

製造例 6 5 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - クロロ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルバルデヒド

L i B H ₄ (6 5 mL 、 T H F 中 2 M) の溶液を 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - クロロ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (1 5 . 0 g 、 3 7 . 3 mmol) の T H F (1 5 0 mL) 溶液に 0 で加える。添加終了後、溶液を室温で 6 時間攪拌し、次いで再び 0 に冷却する。 5 N H C l (5 0 mL) をゆっくり加えて、注意深くクエンチする。室温で 3 0 分間攪拌し、次いで 5 N N a O H で中和する。混合物を水 (1 0 0 mL) で希釈し、 E t O A c (2 × 5 0 mL) で抽出する。有機相を合わせ、水 (1 0 0 mL) およびブライン (1 0 0 mL) で洗浄し、次いで乾燥、濾過し、濃縮してアルコールを得、これをさらに精製せずに次の反応で用いることができる。

40

【 0 1 2 7 】

Dess-Martin ペルヨージナン (1 9 . 0 g 、 4 4 . 8 mmol) を、 C H ₂ C l ₂ (1 0 0 mL) 中の上記アルコールの 0 溶液に加える。溶液を 0 で 1 5 分間、次いで室温で 2 時間攪拌する。追加の Dess-Martin ペルヨージナン (1 . 7 g 、 4 . 0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌する。溶液を冷 5 N N a O H (7 0 mL) に注ぎ、エーテル (3 × 1 5 0 mL) で抽出する。有機相を合わせ、 1 N N a O H (1 0 0 mL) 、水 (1 0 0 mL) およびブライン (1 0 0 mL) で洗浄し、次いで乾燥、濾過し、濃縮する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。 MS (ES) 358.1 (M + H) 。 ¹ H NMR (400 MHz , C D C l ₃) 10.13 (s , 1H) , 7.90 (s , 1H) , 7.76 (s , 2H) , 5.67 (s , 2H) 。

50

【 0 1 2 8 】

製造例 6 5 と同様の方法により、以下の化合物を製造することができる。

【表 7】

製造例 番号	生成物	物理データ
66	1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルバルデヒド	MS (ES) 401.1 (M+1) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 10.14 (s, 1H), 8.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 4.0, 1.7 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H)

10

【 0 1 2 9 】

製造例 6 7 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルバルデヒド

水素化ホウ素ナトリウム (1 . 7 0 g , 0 . 0 4 5 mol) を 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチルベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (5 . 0 g , 0 . 0 1 1 mol) の E t O H (7 0 mL) 溶液に加え、この混合物を還流まで加熱する。2 時間後、室温に冷却し、反応混合物を 0 . 5 N H C l (2 0 0 mL) および塩化メチレン (2 0 0 mL) に加える。層を分離し、水層を塩化メチレン (5 0 mL) で抽出する。合わせた有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - メタノールを得る。

20

【 0 1 3 0 】

[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - メタノール (3 . 9 0 g , 0 . 0 0 9 7 mol) の粗物質を D M S O (3 0 mL) に溶解し、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 . 7 7 mL , 0 . 0 3 9 mol) を加える。この溶液に、三酸化硫黄・ピリジン・コンプレックス (3 . 0 9 g , 0 . 0 1 9 mol) の D M S O (3 0 mL) 溶液を加え、室温で攪拌する。2 時間後、反応混合物を E t O A c (1 5 0 mL) および 0 . 5 N H C l (2 0 0 mL) に加え、層を分離する。水層を E t O A c (5 0 mL) で抽出する。有機層を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 mL) および 1 . 0 N H C l (1 0 0 mL) で洗浄する。有機層を M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して標記化合物を得る。 ¹ H NMR (500 MHz , D M S O) 9.91 (s , 1 H) , 8.02 (s , 1 H) , 7.69 (s , 2 H) , 7.55-7.49 (m , 5 H) , 5.86 (s , 2 H) ; MS (m / e) : 400 (M ⁺ + 1) 。

30

【 0 1 3 1 】

製造例 6 8 1 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - クロロ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロパ - 2 - イン - 1 - オール

1 - クロロ - 2 - エチニル - ベンゼン (2 2 . 1 g , 1 6 2 mmol) を T H F (3 0 0 mL) に溶解し、メチルマグネシウムブロミド (5 0 mL , エーテル中 3 . 0 M) をゆっくり加える。この溶液を室温で 4 0 分間攪拌し、次いで 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - クロロ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルバルデヒド (2 9 . 6 g , 8 2 . 8 mmol) の T H F (1 6 0 mL) 溶液を加える。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで冷水 (5 0 0 mL) および 1 N H C l (1 5 0 mL) 中に注ぎ、E t O A c (3 × 2 0 0 mL) で抽出する。有機相を合わせ、飽和 N a H C O ₃ (2 0 0 mL) およびブライン (2 0 0 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、濃縮する。3 0 % エーテル/ヘキサンを用いてトリチュレートすることにより粗物質を精製し、標記化合物を得る。MS (ES) 494.0 (M + 1) , MS (ES -) 492.0 (M - 1) ; ¹ H NMR (400 MHz , C D C l ₃) 7.87 (s , 1 H) , 7.79 (s , 2 H) , 7.47 (d , 1 H , J = 1.9 , 7.3 Hz) , 7.37 (dd , 1 H , J = 1.4 , 7.9 Hz) , 7.25 (dt , 1 H , J = 2.0 , 7.3 Hz) , 7.19 (dt , 1 H , J = 1.5 , 7.3 Hz) , 5.92 (d , 1 H , J = 6.7 Hz) , 5.62 (s , 2 H) , 2.79 (d , 1 H , J = 6.4 Hz) 。

40

50

【 0 1 3 2 】

製造例 6 8 と同様の方法により、適当なアルデヒドおよびアルキンを用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 8】

製造例 番号	生成物	物理データ
69	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロパ-2-イン-1-オール	MS (ES) 536.0 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.82 (s, 1H), 7.56-7.12 (m, 11H), 5.85 (s, 1H), 5.59 (s, 2H)
70	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-フェニル-プロパ-2-イン-1-オール	MS (ES) 502.2 (M+1), TLC R _f 0.29 (50% EtOAc/ヘキサン)
71	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロパ-2-イン-1-オール	MS (ES) 520.2 (M+1), TLC R _f 0.39 (50% EtOAc/ヘキサン)

10

【表 9】

72	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロパ-2-イン-1-オール	MS (ES) 570.1 (M+1), TLC R _f 0.36 (50% EtOAc/ヘキサン)
73	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-プロパ-2-イン-1-オール	MS (ES) 520.1 (M+1), TLC R _f 0.34 (50% EtOAc/ヘキサン)
74	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(<i>tert</i> -ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブタ-2-イン-1-オール	MS (ES) 528.1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O/ヘキサン): R _f = 0.2
75	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(<i>tert</i> -ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブタ-2-イン-1-オール	MS (ES) 570.1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O/ヘキサン): R _f = 0.1
76	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-5-(<i>tert</i> -ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ペンタ-2-イン-1-オール	MS (ES) 542.0 (M ⁺ +1); TLC (50% Et ₂ O/ヘキサン): R _f = 0.2
77	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(<i>tert</i> -ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブタ-2-イン-1-オール	MS (ES) 571.6 (M ⁺ +1); TLC (50% エーテル/ヘキサン): R _f = 0.3

20

30

40

【 0 1 3 3 】

一般的製造例 D

適当なアルコール (1.0 当量) をジクロロメタン中に混合し、4 のモレキュラーシーブ (粉末) を加え、この混合物を攪拌する。10 分後、N - メチルモルホリン N - オキシド (2.0 当量) を上記混合物中に加え、攪拌する。10 分後、TPAP (0.1 当量) をこの混合物に加え、室温で攪拌する。20 分後、混合物をシリカゲルのパッドで濾過し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、

50

標記化合物を得る。

【 0 1 3 4 】

一般的製造例 D の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離する。

【 表 1 0 】

製造例 番号	生成物	物理データ
78	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブタ-2-イン-1-オン	MS (ES) 526.1 (M+1); TLC (30% Et ₂ O/ヘキサン): R _f =0.2
79	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブタ-2-イン-1-オン	MS (ES) 568.1 (M+1); TLC (50% Et ₂ O/ヘキサン): R _f =0.3
80	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ペンタ-2-イン-1-オン	MS (ES) 539.9 (M ⁺ +1); TLC (50% エーテル/ヘキサン): R _f =0.2

10

20

【 表 1 1 】

81	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ペンタ-2-イン-1-オン	MS (ES) 582.9 (M ⁺ +1); TLC (50% EtOAc/ヘキサン): R _f =0.4
82	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブタ-2-イン-1-オン	MS (ES) 569.0 (M ⁺ +1); TLC (50% EtOAc/ヘキサン): R _f =0.1

30

【 0 1 3 5 】

製造例 83 1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン
1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロパ-2-イン-1-オール(33.5g、67.8mmol)をCH₂Cl₂(300mL)に溶解し、MnO₂(50.0g、556mmol)で処理する。混合物を室温で一晩攪拌し、次いでCelite(登録商標)のパッドで濾過し、濾液を濃縮する。30% エーテル/ヘキサンでトリチュレートすることによりこの粗物質を精製する。MS(ES) 492.1(M+1)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.89(s, 1H), 7.81(s, 2H), 7.47(dd, 1H, J=1.5, 7.8 Hz), 7.46(dd, 1H, J=1.4, 7.8 Hz), 7.40(dt, 1H, J=1.5, 7.4 Hz), 7.29(dt, 1H, J=1.5, 7.4 Hz), 5.68(s, 2H)。

40

【 0 1 3 6 】

一般的製造例 E

オープン乾燥したフラスコを、N₂下、塩化オキサリル(CH₂Cl₂中2M、1.2当量)で満たし、ドライアイス/アセトンのスラッシュ中で冷却する。DMSO(3当量)をシリンジでゆっくり加え、45分間攪拌する。無水CH₂Cl₂(0.4M)中の所望のアルコール(1当量)をシリンジでゆっくり加え、1時間攪拌する。次いで、浴を室温に温めな

50

から T E A (5 当量) をシリンジでゆっくり加え、 9 0 分間攪拌する。 N H ₄ C l 飽和水溶液および H₂ O で反応をクエンチし、エーテルで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、 M g S O₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

【 0 1 3 7 】

一般的製造例 E の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 1 2】

製造例 番号	生成物	物理データ
84	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-フェニル-プロピノン	MS (ES) 500.1 (M+1), TLC R _f = 0.55 (50% EtOAc/ヘキサン)
85	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(4-フルオロ-フェニル)-プロピノン	MS (ES) 518.2 (M+1), TLC R _f = 0.55 (50% EtOAc/ヘキサン)

10

【表 1 3】

86	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-プロピノン	MS (ES) 568.0 (M+1), TLC R _f = 0.57 (50% EtOAc/ヘキサン)
87	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-フルオロ-フェニル)-プロピノン	MS (ES) 518.0 (M+1), TLC R _f = 0.48 (50% EtOAc/ヘキサン)

20

【 0 1 3 8 】

製造例 8 8 1 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 4 - メチル - 4 - トリメチルシラニルオキシ - ペンタ - 2 - イン - 1 - オン

30

3 - メチル - 3 - トリメチルシリルオキシ - 1 - ブチン (1 . 1 7 g 、 7 . 5 mmol 、 3 当量) を T H F (7 mL) に溶解し、 0 に冷却する。エチルマグネシウムブロミド (エーテル中 3 . 0 M 溶液 2 . 3 mL 、 7 . 5 mmol 、 3 当量) を滴加し、 0 で 3 0 分間攪拌する。 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルバルデヒド (1 . 0 g 、 2 . 5 mmol) を T H F (7 mL) 溶液として加える。 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温に温める。 3 時間後、飽和 N H₄ C l (2 5 mL) を加えることによりクエンチする。 E t O A c (2 × 2 5 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2 5 mL) で洗浄し、乾燥 (M g S O₄) し、濾過して濃縮する。

40

【 0 1 3 9 】

粗アルコールを C H₂ C l₂ (1 2 . 5 mL) に再溶解し、活性化酸化マンガン (1 . 0 9 g 、 1 2 . 5 mmol 、 5 当量) を加える。混合物を 2 分間超音波処理し、次いで室温で 2 4 時間攪拌する。 Celite (登録商標) のプラグを通してこの混合物を濾過し、濾液を濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / E t O A c 3 : 1 ~ 1 : 1 勾配) により精製して、 6 0 5 mg (4 4 %) の所望のアルキニルケトンを得る。 TLC : R_f = 0.51 (1 : 2 ヘキサン / EtOAc) ; MS (ES) : 555.1 (M + 1) , 465.1 (M - O S i M e₃) 。

【 0 1 4 0 】

製造例 8 8 と同様の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

50

【表 1 4】

製造例 番号	生成物	物理データ
89	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-メトキシ-ブタ-2-イン-1-オン	TLC: $R_f = 0.33$ (1:2 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 469.1 (M+1)
90	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-メチル-4-トリメチルシリルニルオキシ-ペンタ-2-イン-1-オン	融点= 105 °C TLC: $R_f = 0.86$ (1:2 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 555.2 (M+1), 465.2 [(M-OSiMe ₃) ⁺]
91	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-tert-ブトキシ-ペンタ-2-イン-1-オン	融点 87-90 °C TLC: $R_f = 0.55$ (2:1 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 482.0 (M+1), 426.0 [(M-C(CH ₃) ₃) ⁺]

10

【表 1 5】

92	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-メトキシ-ブタ-2-イン-1-オン	融点 94-96 °C TLC: $R_f = 0.35$ (2:1 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 426.0 (M+1)
93	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-メチル-4-トリメチルシリルニルオキシ-ペンタ-2-イン-1-オン	TLC: $R_f = 0.58$ (2:1 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 511.9 (M+1), 422.0 [(M-OSiMe ₃) ⁺]

20

【 0 1 4 1】

製造例 9 4 1 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピノ
ン

30

1 - クロロ - 2 - エチルベンゼン (4 . 0 mL、 3 2 . 8 mmol) の無水 T H F (2 5 mL) 溶液を窒素下で 0 に冷却する。エーテル中 3 . 0 M のエチルマグネシウムブロミド (9 . 7 mL、 2 9 . 3 mmol) を攪拌しながらシリンジで加える。3 0 分後、氷浴から除去して、1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボン酸メトキシ - N - メチル - アミド (1 0 . 7 3 g、 2 3 . 4 mmol) の T H F (3 5 mL) 溶液をシリンジで加える。2 時間後、飽和 N H ₄ C l 水溶液でクエンチし、E t O A c で抽出し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過して真空下で濃縮する。クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / E t O A c 勾配) により精製して、標記化合物を得る : MS (ES) 534.0 (M + 1) , ¹ H NMR (300 MHz, C D C l ₃) : 7.82 (s , 1 H) , 7.56-7.12 (m , 11 H) , 5.59 (s , 2 H) 。

40

【 0 1 4 2】

製造例 9 4 と同様の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造することができる。

【表 16】

製造例 番号	生成物	物理データ
95	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-メチル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン	MS (ES) 472.1 (M+H), 470.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz), 7.71 (s, 2H), 7.47 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.2, 1.3 Hz), 7.41 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz), 7.31 (dt, 1H, <i>J</i> = 8.2, 1.3 Hz), 5.66 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)
96	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン	融点 50-54 °C; MS (m/e): 535 (M + H ⁺); TLC: R _f = 0.34 (2:1 EtOAc: ヘキサン)
97	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン	融点 100-101 °C; MS (m/e): 535 (M + H ⁺); TLC: R _f = 0.12 (1:1 EtOAc: ヘキサン)
98	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリミジン-5-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン	m.p. 168-169 °C; MS (m/e): 536 (M + H ⁺); TLC: R _f = 0.27 (シリカ, 1:1 EtOAc: ヘキサン)

10

20

【表 17】

99	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ブタ-2-イン-1-オン	MS(ES) 570.2 (M ⁺) TLC R _f = 0.40 (40% EtOAc/ヘキサン)
100	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-メチル-4-トリメチルシラニルオキシ-ペンタ-2-イン-1-オン	MS(ES) 556.1 (M ⁺) TLC R _f = 0.31 (30% EtOAc/ヘキサン)
101	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロフェニル)-プロピノン	MS(ES) 536.0 (M ⁺) TLC R _f = 0.62 (1:1 EtOAc/ヘキサン)
102	3-(2-クロロ-フェニル)-1-[1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピノン	MS (ES) 467.1, 469.1 (M+1) ⁺ . R _f = 0.52 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
103	3-(2-クロロ-フェニル)-1-[1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピノン	MS (ES) 466.9, 468.9 (M+1) ⁺ . R _f = 0.51 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
104	3-(2-クロロ-フェニル)-1-[5-ピリジン-3-イル-1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピノン	MS (ES) 467.2, 469.2 (M+1) ⁺ . R _f = 0.41 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
105	3-(2-クロロ-フェニル)-1-[5-ピリジン-3-イル-1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピノン	MS (ES) 467.2, 469.2 (M+1) ⁺ . R _f = 0.40 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
106	1-[1-(2,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン	MS (ES) 535.1, 537.1 (M+1) ⁺ . R _f = 0.67 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
107	3-(2-クロロ-フェニル)-1-[1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピノン	MS (ES ⁺) 513.1 (M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.69 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9 Hz), 8.52 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.65 (dt, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.61 (dd, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.42 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 2.0, 8.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.62 (s, 3H)
108	3-(2-クロロ-フェニル)-1-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-プロピノン	MS (ES) 435.2, 437.2 (M ⁺ +1); R _f = 0.48 (50% EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

【0143】

一般的製造例 F

適当な N - メトキシ - N - メチル - アミド (1.0 当量) の THF 溶液を、エチルマグネシウムブロミド (2.0 当量) を用いて 0 で処理する。混合物を 2 時間攪拌し、次いで室温に温める。飽和 NH₄Cl 水溶液をゆっくり加える。エーテルで抽出する。合わせた有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

【0144】

一般的製造例 F の方法により、以下の化合物を製造することができる。

10

20

30

40

【表 18】

製造例 番号	生成物	物理データ
109	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(メトキシ-メチル-アミノ)-2-プロペノン	MS (ES) 486.2 (M^+ +1); TLC (33%アセトン/ヘキサン): R_f =0.1
110	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(メトキシ-メチル-アミノ)-2-プロペノン	MS (ES) 486.2 (M^+ +1); TLC (33%アセトン/ヘキサン): R_f =0.1
111	1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(メトキシ-メチル-アミノ)-2-プロペノン	MS (ES) 443.1 (M^+ +1); TLC (33%アセトン/ヘキサン): R_f =0.1

10

【0145】

製造例 112 (1,1-ジメチル-2-ニトロ-エトキシ)-トリメチル-シラン

ニトロメタン(100g、1.64mmol)およびアセトン(5mL)の溶液に、触媒量のテトラメチルグアニジンを加える。シリンジポンプを用いて、室温で攪拌した溶液に、アセトン(115mL、1.64mmol)を72時間で加える。別のフラスコで、クロロトリメチルシラン(206mL、1.64mmol)およびイミダゾール(123g、1.8mmol)を0で混合する。ニトロメタン/アセトン溶液をトリメチルシリル-イミダゾール混合物中に移し、得られた混合物を室温で18時間攪拌する。次いで反応物を0に冷却し、冷エーテル(450mL)で希釈し、冷1N HCl(200mL×2)で洗浄する。ブライン(300mL)で有機層を洗浄する。粗物質を、加熱せずに真空下で注意深く濃縮する。蒸留により精製して標記化合物を得る。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 4.20(s, 2H), 1.28(s, 6H), 0.01(s, 9H)。

20

【0146】

製造例 113 1-ヨード-2-メトキシ-エタン

ヨウ化ナトリウム(70.5g、0.47mol)を、1-ブロモ-2-メトキシ-エタン(47.0g、0.34mol)のアセトン溶液に加え、還流まで温める。50時間後、反応混合物を氷水に注ぎ、エーテルで抽出する。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液(3×)、次いで水およびブラインで洗浄する。Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物(54.0g、87%)を得る。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 3.65(t, 2H, J=6.9 Hz), 3.40(s, 3H), 3.26(t, 2H, J=6.9 Hz)。

30

【0147】

一般的製造例 G

所望のハロゲン化アルキル(1当量)およびAgNO₂(1.1当量)をエーテル中で混合し、フラスコをアルミホイルで覆い、還流まで加熱する。必要ならば追加のAgNO₂(0.3当量)を、TLCにより完了するまで加える。次いで室温に冷却し、混合物をCelite(登録商標)で濾過する。濾液をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。真空蒸留またはフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。

40

【0148】

一般的製造例 Gの方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 19】

製造例 番号	生成物	物理データ
114	2-(2-ニトロ-エチル)-[1,3]ジオキソラン	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5.02 (t, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.02-3.94 (m, 4H), 2.43 (m, 2H)
115	1-メトキシ-2-ニトロ-エタン	GC/MS [EI^+] 105.0 (M^+); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.51 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.90 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 3.37 (s, 3H)
116	ニトロメチル-シクロプロパン	GC/MS [EI^+] 101.0 (M^+); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.48 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.45 (m, 2H)

10

【0149】

製造例 117 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチルベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2クロロフェニル)-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン

トリエチルアミン(17.9 mL、0.128 mol)を1-[1-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロフェニル)-プロピノン(60.0 g、0.122 mol)および1,4-ジフェニレン・ジイソシアネート(58.6 g、0.366 mol)のトルエン(450 mL)中のスラリーに加える。反応物を80 に加熱し、2-(2-ニトロエトキシ)テトラヒドロピラン(34.0 mL、0.241 mol)のトルエン(200 mL)溶液を3時間で加え、次いでさらに5.5時間加熱する。さらにトリエチルアミン(2.7 mL、0.019 mol)、1,4-ジフェニレン・ジイソシアネート(8.8 g、0.055 mol)および2-(2-ニトロエトキシ)テトラヒドロピラン(5.1 mL、0.036 mol)を加え、さらに4時間加熱する。室温で一晩攪拌し、次いで Celite (登録商標)で濾過し、濾液を真空下で濃縮して油状物にする。勢いよく攪拌しながら、ヘプタン(1 L)を30分で加え、さらに30分間攪拌し、濾過し、乾燥して粗標記化合物を得る。粗生成物をジエチルエーテル(700 mL)に加え、酸洗浄した炭素(4 g)で処理し、Celite(登録商標)で濾過する。溶液を濃縮して108 gの物質を得る。ヘプタン(500 mL)を30分間で加え、1時間攪拌し、濾過し、乾燥して標記化合物を得る: MS(m/e): 649 (M^+). $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClF}_6\text{N}_4\text{O}_2$ として分析: 計算値: C, 40.35; H, 2.66; N, 13.44; 実測値: C, 40.03; H, 2.70; N, 13.33。

20

30

【0150】

製造例 117と同様の方法により、適当な条件と出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 20】

製造例 番号	生成物	物理データ
118	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾ ール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)- 3-(2,2-ジメトキシ-エチル)-イソオキサ ゾール-4-イル]-メタノン	MS (aspci): $m/z = 633.9$ ($M-(OMe)^+$); 1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.48-7.10 (m, 10 H), 5.37 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.70 (q, $J = 6.25$ Hz, 2H), 3.21 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H)
119	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]ト リアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェ ニル)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イ ルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール- 4-イル]-メタノン	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.34-1.70 (m, 6H), 3.23 (dt, 2H, $J = 6.84, 1.70$ Hz), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 2H), 4.07 (dt, $J = 9.83, 6.68$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 3.30$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 7.21 (dd, $J = 7.06,$ 1.17 Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.61 (dt, $J = 7.82, 2.12$, 1H), 7.71 (dd, 1H, $J = 7.64, 1.76$ Hz), 7.83 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J = 2.05$ Hz), 8.78 (dd, 1H, $J =$ 4.87, 1.47 Hz)
120	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]ト リアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェ ニル)-3- (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメ チル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタ ノン	精密質量 691.14; MS (ESI) 714.1 m/z ($M+Na$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38-1.80 (m, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.93 (ABq, 2H, $J =$ 13.31 Hz, $\Delta\nu = 64.63$ Hz) 5.47 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.70 (dd, 1H, $J = 7.51, 2.04$ Hz), 7.86 (s, 1H), 8.78 (m, 2H)
121	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベン ジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]ト リアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェ ニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イル オキシメチル)-イソオキサゾール-4-イ ル]-メタノン	1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.72 (m, 6H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 1H), 4.69 (t, 1H, $J = 3.23$ Hz), 4.94 (ABq, 2H, $J = 13.19, \Delta\nu = 66.43$ Hz), 5.51 (s, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.57- 7.60 (m, 1H), 7.69-7.71 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.76 (dd, 1H, $J = 4.86, 1.67$ Hz); TLC $R_f = 0.3$ (10% エー テル/ジクロロメタン)

10

20

30

【表 2 1】

122	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 1.32-1.72 (m, 6H), 3.23 (td, 2H, <i>J</i> = 6.75, 1.39 Hz), 3.44 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 4.07 (dt, 1H, <i>J</i> = 9.76, 6.83 Hz), 4.60 (bt, 1H, <i>J</i> = 3.32 Hz), 5.43 (s, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H), 7.32-7.43 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.71, 1.66 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.80 (m, 2H)
123	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 691.2 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.72-7.18 (m, 11H), 5.48 (s, 2H), 4.96 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.80-1.37 (m, 6H)
124	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 663.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.56-7.16 (m, 10H), 5.44 (s, 2H), 5.29 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 3.84-3.74 (m, 4H), 3.33 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H)
125	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロフェニル)-3-[1,3]ジオキサラン-2-イル-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.18 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.68 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.38-7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.27 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.38 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H); TLC R _f = 0.13 (50% EtOAc/ヘキサン)
126	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 705.5 (M+1); TLC R _f = 0.15 (30% EtOAc/ヘキサン)
127	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS(ES) 693.2 (M+1) TLC R _f = 0.50 (10% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)
128	[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 624.2, 626.2 (M+1) ⁺
129	[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 624.1, 626.1 (M+1) ⁺
130	[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[5-ピリジン-3-イル-1-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 624.2, (M+1) ⁺ ; R _f = 0.22 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

10

20

30

40

【表 2 2】

131	[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[5-ピリジン-3-イル-1-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 624.2, (M+1) ⁺ ; R _f = 0.20 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
132	[1-(2,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 692.2, 694.2, (M+1) ⁺ ; R _f = 0.43 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
133	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	R _f = 0.49 (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 709.2 (M+1)
134	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	R _f = 0.85 (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 665.1 (M+1)
135	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	R _f = 0.31 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES(M+1): 707.2
136	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-メトキシメチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 579.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.66-7.68 (m, 3H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, J = 7.7, 1.5 Hz), 5.59 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.36 (s, 3H)
137	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-シクロプロピル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 575.0 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.26 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.55 (s, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)
138	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES+) 549.0 (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.62 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 1.4, 7.4 Hz), 7.26 (dt, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.11 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 5.53 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 2 3】

139	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	精密質量 689.1; MS (aspci): 690.0 (M+1), 687.9 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.32-7.18 (m, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.81 (abq, J=13.5, 22.5 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.30-1.70 (m, 6H)
140	[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[1-(3,4-ジフルオロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 592.2 (M ⁺ +1), R _f =0.42 (50%EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

10

【0151】

製造例 141 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-[1,3]ジオキサラン-2-イルメチル-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン

圧力容器中、トルエン(0.1M)中の1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン(0.506g、1当量)および2-アジド-メチル-[1,3]ジオキサラン(0.241g、2当量)を混合する。120℃浴中で48時間加熱する。次いで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。MS(ES) 663.6(M+1), ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): 7.85(br s, 1H), 7.78(dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.49(m, 3H), 7.41-7.10(m, 7H), 5.46(s, 2H), 5.32(t, J=3.0 Hz, 1H), 4.97(d, J=3.0 Hz, 2H), 3.70(m, 4H)。

20

【0152】

製造例 141 と同様の方法により、以下の化合物を製造することができる。

【表 2 4】

製造例番号	生成物	物理データ
142	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[3-[2-(tert-ブチル-ジメチルシラニルオキシ)-エチル]-5-(2-クロロ-フェニル)-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 735.2 (M+1); TLC R _f 0.35 (2% MeOH/CH ₂ Cl ₂)

30

【0153】

製造例 143 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン

密閉試験管中で、トリメチルシリルアジド(4.0mL、30.1mmol)を、1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン(1.50g、3.04mmol)のトルエン(12mL)溶液に加える。この溶液を110℃に8時間加熱し、次いで室温に冷却し、さらにトリメチルシリルアジド(2.0mL、15mmol)を加える。110℃に16時間加熱する。溶液を室温に冷却し、真空下で濃縮し、次いでエーテルを加える。濾過により白色沈殿物を単離して475mgの標記化合物を得る。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュクロ

40

50

マトグラフィー(20%~80% EtOAc/ヘキサンの直線勾配を使用)で精製して、さらに550mgの所望の生成物を得る。これらの固体を合わせて、真空下で乾燥する。(1.0g、63%)。MS(ES+) 535.0(M+1), MS(ES-) 533.0(M-1); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 14.56(br s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.81(s, 2H), 7.48(m, 2H), 7.36(m, 2H), 5.74(s, 2H)。

【0154】

製造例144 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[4-(2-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノンおよび[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-メタノン

10

トリメチルシリルジアゾメタン(0.40mL、ヘキサン中2M)を、1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン(0.15g、0.32mmol)のTHFおよびエーテル1:1混合物(2.0mL)溶液に加える。室温で1~3日間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc勾配)により精製する。異性体1:MS [ES] 534.1(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 7.92(s, 1H), 7.83(s, 2H), 7.73(s, 1H), 7.47(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.26-7.33(m, 2H), 5.72(s, 2H)。異性体2:MS [ES] 534.1(M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 9.01(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.81(s, 2H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.32-7.40(m, 2H), 5.68(s, 2H)

20

【0155】

一般的製造例H

適当なハロ-ピリジン基質(1当量)を、THF中のLDA(1.2当量)の冷却した(-60~-70)溶液にゆっくり加え、1~3時間攪拌する。次いでDMF(1.7当量)を滴加し、冷やした混合物を1~2時間攪拌する。この混合物を室温に温め、水でクエンチし、EtOAcで抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

【0156】

一般的製造例Hの方法を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

30

【表25】

製造例 番号	生成物	物理データ
145	3-クロロピリジン-4-カルボキシアレヒド	MS (ES) 142.1 (M+1)
146	4-クロロピリジン-3-カルボキシアレヒド	MS (ES) 142.0, 144.0 (M+1)
147	2-クロロピリジン-3-カルボキシアレヒド	MS (電子衝撃) 141.2, 143.3 (M+)

40

【0157】

一般的製造例I

EtOH、水および氷の混合物中で、適当なアルデヒド(1当量)を塩酸ヒドロキシルアミン(1.1当量)と混合する。1N NaOH(2.5当量)をゆっくり加え、混合物を室温で2~4時間攪拌する。pH7に調整し、Et₂OまたはEtOAcで抽出する。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、そして得られた固体を乾燥する。さらに精製せずに使用する。

【0158】

50

上記の方法を用いて、以下の化合物を製造することができる。

【表 2 6】

製造例 番号	生成物	物理データ
148	3-クロロピリジン-4-カルボキシアルデヒド・オキシム	MS (ES) 157.1, 159.1(M+1) ⁺ , R _f = 0.21 (6.25% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
149	4-クロロピリジン-3-カルボキシアルデヒド・オキシム	MS (ES) 157.1, 159.1(M+1)
150	2-クロロピリジン-3-カルボキシアルデヒド・オキシム	MS (EI) 156.3, 158.3 (M ⁺)
151	2,6-ジクロロベンズアルデヒド・オキシム	R _f = 0.51 (20:1 CHCl ₃ /MeOH); 融点= 146.7-148.0 °C
152	2,6-ジフルオロベンズアルデヒド・オキシム	R _f = 0.35 (50:1 CHCl ₃ /MeOH); 融点= 109.7-111.1 °C

10

【 0 1 5 9 】

一般的製造例 J

適当なオキシム(1当量)をN-クロロスクシンイミド(1~1.2当量)とDMF中で混合し、反応が完了するまで室温で攪拌する。次いでこの反応混合物を氷水中に注ぎ、Et₂OまたはEtOAcで抽出する。合わせた抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥する。得られた固体を減圧下で濃縮および乾燥する。さらに精製せずに使用する。

20

【 0 1 6 0 】

一般的製造例 J の方法を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 2 7】

製造例 番号	生成物	物理データ
153	3-クロロピリジン-4-カルボキシアルデヒド・クロロ-オキシム	R _f = 0.71 (6.25% MeOH/CH ₂ Cl ₂) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.67 (d, 1H, J= 5.1 Hz), 8.67 (d, 1H, J= 5.1 Hz), 8.81 (s, 1H), 12.97 (s, 1H)
154	4-クロロピリジン-3-カルボキシアルデヒド・クロロ-オキシム	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (d, 1H, J= 5.5 Hz), 8.66 (d, 1H, J= 5.5 Hz), 8.74 (s, 1H), 12.85 (s, 1H)
155	2-クロロピリジン-3-カルボキシアルデヒド・クロロ-オキシム	MS (FD) 190.0, 192.0 (M ⁺)
156	2,6-ジクロロベンズアルデヒド・クロロ-オキシム	R _f = 0.36 (6:1 Hex/EtOAc); 融点= 78.5-79.8 °C
157	2,6-ジフルオロベンズアルデヒド・クロロ-オキシム	融点= 109.8 – 110.8 °C

30

40

【 0 1 6 1 】

一般的製造例 K

適当なクロロ-オキシム(1.0当量)および所望のアルキン(1.0当量)をEtOAcまたはEt₂O(0.5M)中で混合する。トリエチルアミン(2.5当量)を加え、混合物を室温で4~18時間攪拌する。(所望ならば、混合物を50℃に加熱して反応を促進してもよい)。反応完了時に、混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、エーテルで抽出する(2回)。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、次いで濾過し、真空下で濃縮する。残

50

渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。

【 0 1 6 2 】

上記の方法により、以下の化合物を製造し、単離することができる。

【表 2 8】

製造例 番号	生成物	物理データ
158	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 679.1 (M+1); TLC R _f = 0.3 (50% Et ₂ O/ヘキサン)
159	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 721.2 (M+1); TLC R _f = 0.2 (50% Et ₂ O/ヘキサン)
160	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 692.9 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.5 (50% Et ₂ O/ヘキサン)
161	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 736.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.3 (50% EtOAc/ヘキサン)
162	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 723 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.3 (50% EtOAc/ヘキサン)
163	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 722.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.4 (50% EtOAc/ヘキサン)
164	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS(ES) 723.3 (M+); TLC R _f = 0.43 (40% EtOAc/ヘキサン)
165	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピラジン-2-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS(ES) 709.2 (M+); TLC R _f = 0.25 (30% EtOAc/ヘキサン)
166	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[3-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 709.1, 711.1(M+1) ⁺ .

10

20

30

40

50

【表 29】

167	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 680.1, 683.1(M+1) ⁺ ; R _f = 0.21 (6.25% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
168	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(4-クロロ-ピリジン-3-イル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 680.1, 682.1 (M+1)
169	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 680.3, 682.3 (M+1) ⁺ ; R _f = 0.90 (6.25% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
170	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	R _f = 0.41 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES (M+1) = 680.9
171	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	R _f = 0.44 (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES (M+1) = 712.9
172	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(1-tert-ブトキシ-エチル)-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	TLC: R _f = 0.57 (2:1 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 634.9 (M+1), 578.8 [(M-C(CH ₃) ₃) ⁺]
173	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	TLC: R _f = 0.63 (2:1 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 664.9 (M+1), 574.9 [(M-OSiMe ₃) ⁺]

【0163】

一般的製造例 L

適当なクロロトリアゾール(1当量)を適当なアミン(20~120当量)に溶解し、50~110 で2~20時間攪拌する。この溶液をEtOAcで希釈し、1N HCl、水、および飽和NaHCO₃で洗浄する。有機層をMgSO₄で乾燥し、次いで濾過し、濃縮する。粗物質をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

【0164】

一般的製造例Lの方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 30】

製造例 番号	生成物	物理データ
174	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 757.0 ($M^+ + 1$); TLC (1% MeOH/ジクロロメタン): $R_f = 0.1$
175	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-(チオモルホリン-4-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 760.0 ($M^+ + 1$); TLC (33% EtOAc/ヘキサン): $R_f = 0.1$
176	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ジメチルアミノ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 702.1 ($M^+ + 1$); TLC (33% EtOAc/ヘキサン): $R_f = 0.1$
177	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 744.0 ($M + 1$); 741.9 ($M - 1$); TLC (50% Et ₂ O/ヘキサン): $R_f = 0.1$
178	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(3-クロロ-ピリジン-4-イル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 731.0 ($M + 1$) ⁺
179	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(4-クロロ-ピリジン-3-イル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 731.1, 733.3 ($M + 1$)
180	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	MS (ES) 731.4, 733.4 ($M + 1$) ⁺ ; $R_f = 0.73$ (6.25% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
181	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-3-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.23$ (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES ($M + 1$) = 732.0

10

20

30

40

【表 3 1】

182	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(<i>tert</i> -ブチル-ジメチルシラニルオキシメチル)-3-(2,6-ジクロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.24$ (3:1 Hex/EtOAc); MS/ES (M+1) = 764.0
183	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.53$ (2:1 Hex/EtOAc); MS/ES(M+1):716.3
184	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(1- <i>tert</i> -ブトキシ-エチル)-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	TLC: $R_f = 0.35$ (1:2 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 686.0 (M+1), 629.8 [(M-C(CH ₃) ₃) ⁺]
185	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン	融点 142-143 °C; TLC: $R_f = 0.47$ (2:1 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 715.9 (M+1), 625.9 [(M-OSiMe ₃) ⁺]

10

20

【0165】

製造例 186 1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-4-(トリ-*n*-ブチルスタンナニル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

トリ-*n*-ブチル-フェニルエチニル-スタンナン(11.0g、30.0mmol)および3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジルアジド(9.68g、36.0mmol)のトルエン(40mL)中の混合物を、反応が完了するまで加熱還流する。真空下で濃縮して溶媒を除去し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(17%エーテル/ヘキサンで溶離)により精製して標記化合物(17.5g、26.4mmol、88%)を得る。MS(ES) 660.1, 662.1 (M+1); TLC $R_f = 0.1$ (17% エーテル/ヘキサン)。

30

【0166】

製造例 187 *tert*-ブトキシカルボニルアミノ-酢酸・4-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル]-3-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-5-イルメチルエステル

TEA(124mg、1.22mmol)、EDCI(75mg、0.39mmol)およびDMAP(30mg、0.24mmol)をN-Boc-グリシン(68mg、0.39mmol)および[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン(150mg、0.244mmol)のCH₂Cl₂溶液に加える。反応が完了するまで、この混合物を室温で攪拌する。反応混合物をCH₂Cl₂(100mL)で希釈し、水(3×50mL)で洗浄する。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。MS(ES) 773.1 (M⁺+1); TLC $R_f = 0.2$ (50% ヘキサン中EtOAc)。

40

【0167】

一般的製造例M

適当な臭化ヘテロアリール(1.0当量)、エチニル-トリメチル-シラン(2.0当量)、

50

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1 当量)、 CuI (0.2 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (10 当量) の DMF 中の混合物を 70℃ で加熱する。18 時間後、塩化メチレンで希釈し、水で洗浄する。 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製して所望の化合物を得る。

【0168】

一般的製造例 M の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 32】

製造例番号	生成物	物理データ
188	4-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン	MS (ES) 176.0 (M+1); TLC R_f = 0.1 (20% エーテル/ヘキサン)
189	2-トリメチルシラニルエチニル-ピラジン	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65-8.71 (m, 1H), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.45-8.48 (m, 1H), 0.30 (s, 9H)

10

【0169】

製造例 190 5-トリメチルシラニルエチニル-ピリミジン

5-ブロモピリミジン (50.0 g、314.4 mmol) をトリエチルアミン (400 mL) に溶解し、ヨウ化銅 (I) (1.20 g、6.2 mmol) を加え、混合物を窒素下で攪拌する。15 分後、トリメチルシリルアセチレン (53.3 mL、377.3 mmol) を加え、次いでジクロロビス(トリフェニル-ホスフィン)パラジウム(II) (8.82 g、12.5 mmol) を加え、室温で攪拌する。3 時間後、この溶液を Celite (登録商標) で濾過し、エーテルでリンスする。濾液を減圧下で濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (最初にヘキサン (100%)、次いでヘキサン : EtOAc (3 : 1) を用いて溶離) により精製して、標記化合物を得る： ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 0.27 (s, 9H)。

20

【0170】

製造例 191 4-エチニル-ピリジン

K_2CO_3 (3.32 g、24.0 mmol) を、4-トリメチルシラニルエチニル-ピリジン (3.51 g、20.0 mmol) の MeOH (40 mL) 溶液に加える。10 分後、飽和 NH_4Cl 水溶液 (約 10 mL) を加え、攪拌する。10 分後、 MgSO_4 を加え、濾過し、室温で濃縮する。Kugelrohr 蒸留 (50 ~ 55℃) により精製して標記化合物 (1.31 g、64%) を得る。MS (ES) 104 (M+1)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.29 (s, 1H); 7.34 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz); 8.59 (d, 2H, $J = 5.9$ Hz)。

30

【0171】

製造例 192 4-メチル-4-トリメチルシラニルオキシ-ペンタ-2-イナール

3-メチル-3-トリメチルシリルオキシ-1-ブチン (8.35 g、53.4 mmol) を THF (200 mL) に溶解し、-40℃ に冷却する。n-ブチルリチウム (シクロヘキサン中 2.0 M 溶液を 26.7 mL、53.4 mmol、1 当量) を 5 分間で滴加する。10 分間攪拌し、次いで無水 DMF (8.27 mL、7.81 g、107 mmol、2 当量) を一度に加える。30 分後、冷却し (0℃) 勢よく攪拌した 10% KH_2PO_4 (290 mL、213 mmol) およびエーテル (300 mL) 混合物中に注ぐ。層を分離し、有機層を水 (2 × 200 mL) で洗浄する。乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して 9.4 g (94% 粗) の淡色油状物を得る。さらに精製せずに用いる。TLC : R_f = 0.40 (20 : 1 ヘキサン / EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 9.03 (s, 1H), 1.35 (s, 6H), 0.02 (s, 9H)。

40

【0172】

一般的製造例 N

50

アルキン(1.0当量)をエーテル(0.25M)に溶解し、トリエチルアミン(2.4当量)を加える。2-クロロ-N-ヒドロキシベンゼンカルボキシミドイル・クロリド(1.2当量)を、エーテル(1M)中の溶液として添加用漏斗を通して2時間で滴加する。24時間後、エーテルで希釈し、水(2×)およびブラインで洗浄する。乾燥(MgSO₄)し、濾過し、濃縮して黄色油状物を得る。ヘキサンからの再結晶により、またはクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc勾配)により精製する。

【0173】

一般的製造例Nの方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表33】

製造例番号	生成物	物理データ
193	3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-カルバルデヒド	R _f = 0.63 (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 322.1 (M+1)
194	3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-カルバルデヒド	融点 88-90 °C; TLC: R _f = 0.29 (10:1 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 338.2 (M+1), 248.0 [(M-OSiMe ₃) ⁺]

【0174】

製造例195 5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル

トルエン(100mL)中の2-(2-ニトロエトキシ)テトラヒドロピラン(41mL、270mmol)を、(2-クロロ-フェニル)-プロピン酸エチルエステル(28.3g、135mmol)、1,4-フェニレン・ジイソシアネート(67g、420mmol)およびトリエチルアミン(15mL)のトルエン(900mL)溶液に滴加する。還流しながら10時間攪拌する。まだ暖かい(~70)間に、反応混合物をCelite(登録商標)で濾過し、固体をEtOAcで洗浄する。濾液を1NHCl(500mL)およびブライン(500mL)で洗浄する。有機物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、85:15ヘキサン/EtOAc)により精製して、標記化合物(46.5g、94%)を得る。MS(m/e): 282(M-C₅H₈O + H⁺); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.35-7.55(m, 4H), 5.09(d, J = 13 Hz, 1H), 4.85-4.91(m, 2H), 4.15-4.22(m, 2H), 3.91-4.01(m, 1H), 3.52-3.61(m, 1H), 1.49-1.92(m, 6H), 1.12(t, J = 7 Hz, 3H); TLC R_f = 0.53(7:3ヘキサン/EtOAc)。

【0175】

製造例196 5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-カルボン酸・メトキシ-N-メチル-アミド

2Mイソ-プロピルマグネシウムクロリド(717mL、1.4mol)を5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル(175g、478mmol)およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(56g、574mmol)の10のTHF(2L)溶液に加える。反応物を45分間攪拌し、次いで飽和NH₄Clおよび水(750mL)の1:1混合物でゆっくりクエンチする。この混合物をEtOAc(3×500mL)で抽出する。有機相をブライン(1000mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、7:3ヘキサン/EtOAc)により精製して、標記化合物(27g、52%)を得る。MS(m/e): 381(M + H)⁺; 融点 = 51-56; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.32-7.60(m, 4H), 5.00(d, J = 14 Hz, 1H), 4.78-4.81(m, 1H), 4.73(d, J = 14 Hz, 1H), 3.85-3.98(m, 1H), 3.52-3.61(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.10-3.29(m, 3H),

10

20

30

40

50

1.50-1.82(m, 6H) ; HPLC >99% ; TLC R_f = 0.41(1 : 1 ヘキサン/EtOAc)。

【 0 1 7 6 】

製造例 1 9 7 1 - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 4 - イル - プロピノン

2 . 5 M ブチルリチウム (1 8 . 8 mL、 4 7 mmol) を 4 - エチニルピリジン (4 . 2 g、 4 0 . 7 mmol) の - 1 0 の T H F (1 0 0 mL) 溶液に加える。この溶液を 1 5 分間攪拌し、次いで T H F (1 0 0 mL) 中の 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸・メトキシ - メチル - アミド (5 . 0 g、 1 3 . 1 mmol) を加える。この反応物を室温で 1 5 時間攪拌し、次いで水 (1 0 0 mL) でクエンチし、 E t O A c (2 × 1 5 0 mL) で抽出する。有機物をブライン (1 5 0 mL) で洗淨し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) し、濾過し、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、 7 : 3 ~ 1 : 1 ヘキサン / E t O A c) により精製して、標記化合物 (4 . 5 g、 8 1 %) を得る。MS (m / e) : 423 (M + H ⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, C D C l ₃) 8.56 (d , J = 5.8 Hz, 2H), 7.41-7.59 (m, 4H), 6.91 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.90-4.96 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.51-3.62 (m, 1H), 1.52-1.92 (m, 6H) ; TLC R_f = 0.42 (9 : 1 EtOAc / ヘキサン) 。

【 0 1 7 7 】

製造例 1 9 7 と類似の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 3 4 】

製造例 番号	生成物	物理データ
198	1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロピノン	MS (m/e): 423 (M + H ⁺); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.57-8.59 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41-7.62 (m, 5H), 7.21-7.25 (m, 1H), 5.15 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.91-4.96 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 1.54-1.86 (m, 6H); TLC R_f = 0.38 (7:3 EtOAc/ヘキサン)

【表 3 5】

199	1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-4-メチル-ペンタ-2-イン-1-オン	MS (m/e): 304 (M - C ₅ H ₈ O + H ⁺); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.40-7.57 (m, 4H), 5.10 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.87-4.93 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H), 1.52-1.92 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H); TLC R _f = 0.34 (4:1 ヘキサン/EtOAc)
200	1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-ブタ-2-イン-1-オン	MS (m/e): 360 (M + H ⁺); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.41-7.58 (m, 4H), 5.10 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.88-4.93 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 1H), 3.57-3.60 (m, 1H), 1.53-1.88 (m, 9H); HPLC >99%; TLC R _f = 0.53 (3:7 EtOAc/ヘキサン)
201	1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリジン-2-イル-プロピノン	MS [ES] 422.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 8.55 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.04 (dt, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.96 (d, 1H, J = 13.8 Hz), 4.94 (m, 1H), 3.94-4.00 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 1.53-1.91 (m, 6H)

10

【 0 1 7 8 】

20

製造例 2 0 2 1 - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - 3 - シクロプロピル - プロピノン

THF (2 0 0 mL) を窒素下で - 1 0 に冷却し、ヘキサン (5 6 mL、1 4 0 mmol) 中の 2 . 5 M n - ブチルリチウム溶液を滴加し、温度を 5 以下に保つ。5 - クロロペンチン (6 . 8 9 g、6 7 . 2 mmol) を 5 で加え、6 時間攪拌する。5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸・メトキシ - メチル - アミド (8 . 5 g、2 2 . 4 mmol) の THF (1 0 0 mL) 溶液を、この反応混合物に滴加し、温度が 1 0 より高くなならないようにしながら 3 0 分間攪拌する。反応混合物を水 (1 0 0 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 2 0 0 mL) で抽出し、ブライン (2 0 0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (4 : 1 ヘキサン : EtOAc ~ 7 : 3 ヘキサン : EtOAc で溶離) により精製し、次いで逆相分取 HPLC (アセトニトリル : 水で溶離) により精製して、無色油状物として標記化合物 (3 . 2 4 g、3 8 %) を得る : MS (m/e) : 386 (M + H⁺) ; ¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38-7.54 (m, 4H), 4.90-5.13 (m, 3H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 1.55-1.95 (m, 6H), 0.92-1.02 (m, 1H), 0.71-0.77 (m, 2H), 0.37-0 . 46 (m, 2H); TLC R_f = 0.43 (7 : 3 ヘキサン : EtOAc)。

30

【 0 1 7 9 】

製造例 2 0 3 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - カルバルデヒド

1 M ジイソブチルアルミニウムヒドリド (3 1 6 mL、3 1 6 mmol) を、5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - カルボン酸・メトキシ - メチル - アミド (8 0 g、2 1 1 mmol) の - 7 8 の THF (1 L) 溶液に滴加する。反応物を室温に温め、2 時間攪拌する。反応物を 1 N HCl でクエンチし、酒石酸ナトリウムカリウム四水和物 (3 0 g) を加える。3 0 分間攪拌し、塩化メチレン (2 × 6 0 0 mL) で抽出する。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して標記化合物 (6 1 . 5 g、9 0 %) を得る : ¹ H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.90 (s, 1H), 7.41-7.62 (m, 4H), 5.12 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.88-4.96 (m, 2H), 3.90-4.01 (m, 1 H), 3.55-3.62 (m, 1H), 1.54-1.86 (m, 6H); TLC R_f = 0.59 (7 : 3 ヘキサン : EtOAc)。

40

【 0 1 8 0 】

50

製造例 204 1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリミジン-5-イル-プロパ-2-イン-1-オール

ジエチルエーテル中の 3 M エチルマグネシウムブロミド (36 mL、109 mmol) を 5-エチニル-ピリミジン (8.1 g、77 mmol) の 0 THF (75 mL) 溶液に加える。THF (75 mL) 中の 5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-カルバルデヒド (10 g、31 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌する。反応物を 1 N HCl でクエンチし、ジエチルエーテル (2 × 150 mL) で抽出する。有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、1:1~3:7 ヘキサン/EtOAc) により精製して、標記化合物 (5.3 g、40%) を得る：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.18(s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.44-7.62(m, 4H), 5.65(t, J = 14 Hz, 1H), 5.08-5.28(m, 1H), 4.80-4.95(m, 2H), 4.42-4.60(m, 1H), 3.80-4.01(m, 1H), 3.51-3.68(m, 1H), 1.54-1.90(m, 6H); TLC R_f = 0.20 (3:7 ヘキサン:EtOAc)。

【0181】

製造例 205 1-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロパ-2-イン-1-オール

3-エチニルピリジン (206 mg、2.0 mmol、2 当量) を THF (3 mL) に溶解する。0 に冷却し、LDA (THF 中 1.5 M 溶液を 1.47 mL、2.2 mmol、2.2 当量) を滴加する。30 分後、3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-カルバルデヒド (340 mg、1.0 mmol) を THF (2 mL) 中の溶液として加える。この混合物を室温に温める。45 分後、10% K₂HPO₄ (10 mL) でクエンチする。EtOAc (2 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄する。乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮する。クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 2:1~1:1 勾配) により精製して、370 mg (84%) のアルコールを油状物として得る。TLC: R_f = 0.33 (2:1 ヘキサン/EtOAc); MS (ES) 441.2 (M+1)⁺。

【0182】

製造例 205 と同様の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造することができる。

【表 36】

製造例番号	生成物	物理データ
206	1-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロパ-2-イン-1-オール	R _f = 0.09 2:1 Hex/EtOAc MS (ES) 425.1 (M+1)

【0183】

一般的製造例 O

トルエン中の所望のアルコール (1 当量) に、MnO₂ (10 当量) を加える。反応物を 110 で 18 時間加熱する。混合物を室温に冷却し、Celite (登録商標) を加え、濾過する。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc 勾配) により精製して標記化合物を得る。

【0184】

一般的製造例 O の方法を使用して、以下の化合物を製造および単離することができる。

10

20

30

40

【表 3 7】

製造例 番号	生成物	物理データ
207	1-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロピノン	R _f = 0.19 (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 423.1 (M+1) ⁺
208	1-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリジン-3-イル-プロピノン	TLC: R _f = 0.44 (2:1 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 439.1 (M+1) ⁺

10

【表 3 8】

209	1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-3-ピリジン-5-イル-プロピノン	MS (m/e): 340 (M - C ₅ H ₈ O + H ⁺); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.18 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.44-7.62 (m, 4H), 5.15 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.90-4.95 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 1H), 1.54-1.85 (m, 6H); TLC R _f = 0.53 (7:3 EtOAc/ヘキサン)
-----	--	--

20

【 0 1 8 5 】

一般的製造例 P

THP - 保護されたアルコール(1当量)のTHF/H₂O(1:1、0.20M)溶液に、等容量の氷酢酸を加える。溶液を60℃で18時間加熱する。反応物を0℃に冷却し、H₂Oで希釈する。反応物が塩基性になるまで5N NaOHを加え、CH₂Cl₂で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濃縮する。生成物をHex/EtOAcから再結晶する(生成2回)。結晶を乾燥して標記化合物を得る。

【 0 1 8 6 】

上記の方法および適当な出発物質を使用して、以下の化合物を製造することができる。

【表 3 9】

製造例 番号	生成物	物理データ
210	1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-4-イル]-4-メチル-ペンタ-2-イン-1-オン	R _f = 0.25 (3:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 304.1 (M+1)
211	1-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-4-イル]-ブタ-2-イン-1-オン	R _f = 0.24 (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 276.0 (M+1)

40

【 0 1 8 7 】

一般的製造例 Q

適当なアルキン(1当量)のトルエン(0.25M)溶液に、所望のアジド(2当量)を加える。密閉試験管中、混合物を120℃で18時間加熱し、次いで室温に冷却して濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。

【 0 1 8 8 】

上記の方法および適当なアルキンおよびアジドを使用して、以下の化合物を製造することができる。

50

【表 4 0】

製造例 番号	生成物	物理データ
212	[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[1-(3,5-ジクロロ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.38$ (1:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 624.0, 626.0 (M+1)

10

【表 4 1】

213	[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[5-ピリジン-3-イル-1-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.55$ (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 640.1 (M+1)
214	[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[1-(3,5-ジメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.54$ (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 584.2 (M+1)
215	[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[1-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.31$ (1:2 Hex/EtOAc) MS (ES) 642.1 (M+1)
216	[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-[1-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-メタノン	$R_f = 0.62$ (1:2 Hex/EtOAc) MS (ES) 670.1 (M+1)

20

30

【 0 1 8 9 】

一般的製造例 R

適当なカルボン酸ナトリウム(2当量)を2-ブロモ-1-(2-クロロ-フェニル)-エタノン(1当量)のDMF(0.8M)溶液に加える。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水およびブラインで希釈し、エーテルで抽出する。有機層を合わせて、20% Na_2SO_3 (50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、次いで乾燥、濾過し、濃縮して生成物を得る。

40

【 0 1 9 0 】

または、水素化ナトリウム(1.6当量)を適当なカルボン酸(1.7当量)のDMF(0.5M)溶液に加える。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで2-ブロモ-1-(2-クロロ-フェニル)-エタノン(1当量)を加える。溶液を室温で一晩攪拌する。水およびブラインを加え、次いでエーテルで抽出する。有機層を合わせ、水およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

【 0 1 9 1 】

上記の方法のうちの1つと、適当な出発物質を使用して、以下の化合物を製造および単離することができる。

50

【表 4 2】

製造例 番号	生成物	物理データ
217	酢酸 2-(2-クロロ-フェニル)-2-オキ ソ-エチルエステル	MS (ES+) 213.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.60 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)
218	イソ酪酸 2-(2-クロロ-フェニル)-2- オキソ-エチルエステル	MS (ES+) 241.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.57 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 1.16 (d, 6H, J = 7.3 Hz)

10

【表 4 3】

219	シクロプロパンカルボン酸 2-(2-ク ロロ-フェニル)-2-オキソ-エチルエ ステル	MS (ES+) 239.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.60 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.93 (m, 2H)
-----	---	--

【 0 1 9 2 】

一般的製造例 S

20

B F₃ · O E t₂ (0.5 当量)を、アセトアミド(5.2 当量)および適当なエステル(1 当量)の混合物に加える。混合物を 130 に 4 時間温め、次いで室温に冷却する。飽和 N a H C O₃ または 20% N a₂ C O₃ 溶液を加え、エーテルで抽出する。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮して粗物質を得る。フラッシュクロマトグラフィーにより精製する。上記の方法を用いて以下の化合物を製造することができる。

【表 4 4】

製造例 番号	生成物	物理データ
220	4-(2-クロロ-フェニル)-2-メチル-オ キサゾール	MS (ES+) 194.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 7.21 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 2.51 (s, 3H)
221	4-(2-クロロ-フェニル)-2-イソプロ ピル-オキサゾール	MS (ES+) 222.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.20 (dt, 1H, J = 2.0, 7.8 Hz), 3.14 (七重線, 1H, J = 7.3 Hz), 1.38 (d, 6H, J = 7.3 Hz)
222	4-(2-クロロ-フェニル)-2-シクロブ ロピル-オキサゾール	MS (ES+) 220.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4), 7.42 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4), 7.33 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4), 7.21 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4), 2.13 (m, 1H), 1.12-1.15 (m, 2H), 1.03-1.10 (m, 2H)

30

40

【 0 1 9 3 】

一般的製造例 T

適当なオキサゾール(1 当量)の C C l₄ (1 M)溶液に、新たに再結晶した N B S (1.1 当量)および (P h C O)₂ O₂ (5 mg)を加える。混合物を室温で 18 ~ 24 時間攪拌し、次いで Celite(登録商標)のパッドで濾過し、濾液を濃縮する。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。一般的製造例 T の方法を用いて、以下の化合物を製

50

造および単離することができる。

【表 4 5】

製造例 番号	生成物	物理データ
223	5-ブロモ-4-(2-クロロ-フェニル)-2- メチル-オキサゾール	MS (ES+) 271.9, 273.9 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)
224	5-ブロモ-4-(2-クロロ-フェニル)-2- イソプロピル-オキサゾール	MS (ES+) 300.0, 302.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 3.12 (七重線, 1H, J = 6.8 Hz), 1.38 (d, 6H, J = 6.8 Hz)
225	5-ブロモ-4-(2-クロロ-フェニル)-2- シクロプロピル-オキサゾール	MS (ES+) 298.0, 300.0 (M+2); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.05-1.17 (m, 4H)

10

一般的製造例 U

削状 Mg (1.2 当量) およびヨウ素の小結晶を、新たに蒸留した THF (0.2 M) 中の適当な 5 - ブロモ - オキサゾール (1 当量) の溶液に加える。この混合物を還流しながら 1 ~ 4 時間攪拌し、次いで室温に冷却する。カニューレを通して、所望のカルバルデヒド (0.8 当量) の THF (0.3 M) 溶液を加える。この溶液を室温で 2 ~ 18 時間攪拌する。溶液を水で希釈し、飽和 NaHCO₃ または 1 N HCl を加え、次いで EtOAc で抽出する。有機層を合わせ、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

20

【0194】

または、t - BuLi (2 当量) を、適当な 5 - ブロモ - オキサゾール (1 当量) の - 78 の THF (0.9 M) 溶液に加える。溶液を - 78 で 15 分間攪拌し、次いでカニューレを通して所望のカルバルデヒド (0.9 当量) の THF (0.2 M) 溶液を加える。この溶液を - 78 で 30 分間攪拌し、次いで室温で 60 時間攪拌する。この溶液を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、有機相を濃縮する。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

【0195】

上記の方法のうちの 1 つを用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

30

【表 4 6】

製造例 番号	生成物	物理データ
226	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[4-(2-クロロ-フェニル)-2-メチル-オキサゾール-5-イル]-メタノール	MS (ES+) 593.9 (M+1), MS (ES-) 591.9 (M-1)
227	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[4-(2-クロロ-フェニル)-2-メチル-オキサゾール-5-イル]-メタノール	MS (ES+) 551.1 (M+1), MS (ES-) 549.1 (M-1)
228	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[4-(2-クロロ-フェニル)-2-イソプロピル-オキサゾール-5-イル]-メタノール	MS (ES+) 579.0 (M+1) ⁺ , MS (ES-) 577.0 (M-1). ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.96 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 5.52 (s, 2H), 3.52 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 3.07 (七重線, 1H, J = 7.3 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 7.3 Hz)
229	[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[4-(2-クロロ-フェニル)-2-シクロプロピル-オキサゾール-5-イル]-メタノール	MS (ES+) 577.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 5.95 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 5.55 (s, 2H), 3.13 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 2.08 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)

10

20

【0196】

製造例 230 1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-4-エチニル-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1.4 mL ベンゼン中の水素化ナトリウム(鉱油中 60% 溶液の 1.88 mg、1.13 mg 純粋、4.70 mmol)および 2.5 mL テトラヒドロフランに、(2-オキソ-プロピル)-ホスホン酸ジメチルエステル(7.43 mg、61.8 μL、4.48 mmol)を 5 mL ベンゼン溶液として 0 で滴加する。この混合物は依然として白色であり、いくらかの気体を生成する。1 時間後、0 で、トシルアジド(9.40 mg、4.70 mmol)を 2.5 mL ベンゼン溶液として加え、この混合物を室温に温める。2.3 時間後、混合物を Celite(登録商標)のプラグを通して注ぎ、テトラヒドロフラン、ベンゼンおよびエーテルでリンスする。濾液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 勾配)により精製して、7.94 mg の(1-ジアゾ-2-オキソ-プロピル)-ホスホン酸ジメチルエステルを黄色固体として得る。この物質を直接用いてもよい。精密質量(Exact Mass) 192.03: マススペクトル(aspci): m/z = 165.0(M+1(-N₂)).

30

【0197】

(1-ジアゾ-2-オキソ-プロピル)-ホスホン酸ジメチルエステル(7.94 mg、4.20 mmol)の 7.0 mL メタノール溶液に、1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルバルデヒド(1.44 g、3.60 mmol)を 5 mL メタノール溶液として加える。この混合物に、炭酸カリウム(9.95 mg、7.20 mmol)を加え、この溶液を 18 時間混合する。エーテルおよび飽和 NaHCO₃ で希釈し、エーテルで 3 回抽出し、有機物を再び飽和 NaHCO₃ で洗浄し、合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥する。濾過および濃縮する。クロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 勾配)により精製して、7.64 mg の標記化合物を得る。精密質量 395.09 スペクトル(aspci): m/z = 396.1(M+1), 394.0(M-1); ¹H NMR(250 MHz, CDCl₃) 7.73 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.21 (s, H).

40

【0198】

製造例 230 と類似の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

50

【表 4 7】

製造例 番号	生成物	物理データ
231	4-[3-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-エチニル-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-ピリジン	精密質量 396.08 スペクトル(aspci): m/z = 397.1 (M+1), 395.1 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.22 (s, 1H)

10

【 0 1 9 9 】

一般的製造例 V

適当なアルキン(9.76 mmol)をTHF(50 mL)に溶解し、-78 に冷却する。MeMgBr(3当量、エーテル中3.0 M)の溶液を加え、-78 で1.5時間攪拌し、次いで2-クロロベンズアルデヒド(3当量)を加える。溶液を-78 で1時間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌する。この溶液をエーテル(100 mL)で希釈し、1N HCl(30 mL)、飽和NaHCO₃(50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄する。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いでこの粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc勾配)により精製して標記化合物を得る。

【 0 2 0 0 】

一般的製造例 V と同様の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

20

【表 4 8】

製造例 番号	生成物	物理データ
232	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-1-(2-クロロ-フェニル)-プロパ-2-イン-1-オール	MS (ES) 536.0 (M+1); ¹ H NMR (250MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.09-7.34 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 5.57 (s, 2H)
233	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-1-(2-クロロ-フェニル)-プロパ-2-イン-1-オール	MS (ES) 537.0 (M+1) 535.0 (M-1); ¹ H NMR (250MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (d, J = 6.25 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.10-7.35 (m, 5H), 5.92 (s, 1H), 5.63 (s, 2H)

30

【 0 2 0 1 】

一般的製造例 W

オープン乾燥したフラスコに、N₂下、塩化オキサリル(CH₂Cl₂中2 M、1.2 当量)をチャージし、ドライアイス/アセトンのスラッシュ中で冷却する。DMSO(3 当量)をシリンジでゆっくり加え、45 分間攪拌する。無水CH₂Cl₂(0.4 M)中の所望のアルコール(1 当量)をシリンジでゆっくり加え、1 時間攪拌する。TEA(5 当量)をシリンジでゆっくり加え、室温に温めながら90 分間攪拌する。NH₄Cl 飽和水溶液およびH₂Oでクエンチし、エーテルで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン勾配)で精製して標記化合物を得る。

40

【 0 2 0 2 】

一般的製造例 W と同様の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

50

【表 49】

製造例 番号	生成物	物理データ
234	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-1-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン	MS (ES) 534.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63-7.30 (m, 10H), 5.70 (s, 2H)
235	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-1-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン	MS (ES) 534.9 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.86 (d, J=6.0 Hz, 2H), 8.02 (ap d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.56-7.31 (m, 5H), 5.74 (s, 2H)

10

【0203】

一般的製造例 X

ベンゼンまたはトルエン(0.1 M)中の所望のアルキン(1当量)を、適当なニトロ化合物(1.5当量)、1,4-フェニレン・ジイソシアネート(3当量)およびTEA(10滴/mm ol A)と混合する。還流冷却基を取り付け、加熱還流する。20時間後、追加のニトロ化合物(0.5当量)、1,4-フェニレン・ジイソシアネート(1当量)およびTEAを加え、6時間攪拌する。加熱を止め、H₂Oを加え、20分間攪拌する。Celite(登録商標)で

20

濾過し、H₂Oを除去し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲル

【0204】

一般的製造例 Xと同様の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【表 50】

製造例 番号	生成物	物理データ
236	[5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-(2-クロロ-フェニル)-メタノン	MS (ES) 691.9 (M+1), 607.8 (M - C ₅ H ₈ O) + H ⁺ ; TLC (3% MeOH/CH ₂ Cl ₂), R _f = 0.53
237	[5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-(2-クロロ-フェニル)-メタノン	MS (ES) 689.0 (M-1); TLC (30% EtOAc/ヘキサン x2), R _f = 0.30
238	[5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2,2-ジメトキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-(2-クロロ-フェニル)-メタノン	MS (ES) 665.9 (M+1); TLC (30% EtOAc/ヘキサン), R _f = 0.16
239	[5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2,2-ジメトキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-(2-クロロ-フェニル)-メタノン	MS (ES) 665.0 (M+1); TLC (30% EtOAc/ヘキサン), R _f = 0.42

30

40

【0205】

50

一般的製造例 Y

所望の T H P - 保護アルコール (1 当量) を酢酸 / H₂O / T H F (2 / 1 / 1) の溶液中に希釈する。還流冷却器を取り付け、60 浴中に設置し、24 時間攪拌する。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得る。

【0206】

一般的製造例 Y と同様の方法により、適当な出発物質を用いて、標記化合物を製造および単離する。

【表 5 1】

製造例番号	生成物	物理データ
240	{5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-4-イル}-(2-クロロ-フェニル)-メタノン	MS (ES) 607.0 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 7.88 (s, 1H), 7.63-7.46 (m, 4H), 7.41 (s, 2H), 7.29-7.08 (m, 5H), 5.46 (s, 2H), 4.87 (d, J=7.3 Hz, 2H), 3.86 (t, J=7.3 Hz, 1H)
241	{5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-4-イル}-(2-クロロ-フェニル)-メタノン	MS (ES) 607.9 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.78 (dd, J=4.3, 1.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (dd, J=7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.12 (dd, J=4.5, 1.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.85 (s, 2H)

10

20

【0207】

一般的製造例 Z

オープン乾燥したフラスコに、N₂ 下、塩化オキサリル (C H₂ C l₂ 中 2 M、1.2 当量) をチャージし、ドライアイス/アセトンのスラッシュ中で冷却する。D M S O (3 当量) をシリンジでゆっくり加え、15 分間攪拌する。無水 C H₂ C l₂ (0.4 M) 中の所望のヒドロキシメチル・イソオキサゾール (1 当量) をシリンジでゆっくり加え、1 時間攪拌する。T E A (5 当量) をシリンジでゆっくり加え、2 時間攪拌して室温に温める。H₂O でクエンチし、エーテルで抽出し、M g S O₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。

30

【0208】

一般的製造例 Z と同様の方法を用いて、以下の化合物を製造および単離する。

【表 5 2】

製造例番号	生成物	物理データ
242	5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(2-クロロ-ベンゾイル)-イソオキサゾール-3-カルバルデヒド	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10.11 (s, 1H), 8.78 (ap d, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45-6.88 (m, 7H), 5.54 (s, 2H)
243	5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(2-クロロ-ベンゾイル)-イソオキサゾール-3-カルバルデヒド	MS (ES) 605.1 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 10.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48-6.97 (m, 10H), 5.43 (s, 2H)

40

ル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 4 - (2 - クロロ - ベンゾイル) - イソ
オキサゾール - 3 - イル] - アセトアルデヒド

アセトン / H₂O (4 : 1) 中の [5 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジ
ル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 , 2 - ジメトキ
シ - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - (2 - クロロ - フェニル) - メタノン (1 当
量) および p - トルエンスルホン酸 (1 当量) を攪拌しながら混合する。還流冷却器を取り付
け、油浴中 60 で一晩攪拌する。飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出
し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。¹H NMR (CDCl₃) : 9.84 (s, 1H)
, 7.83 (s, 1H), 7.56-7.09 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 4.09 (s, 2H)。

【 0 2 0 9 】

10

製造例 2 4 4 と同様の方法により、適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造およ
び単離することができる。

【 表 5 3 】

製造例 番号	生成物	物理データ
245	[5-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル- ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H- [1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(2-ク ロロ-ベンゾイル)-イソオキサゾ ール-3-イル]-アセトアルデヒド	¹ H NMR (CDCl ₃): δ 9.84 (s, 1H), 8.78 (app t, 2H), 7.87 (br s, 2H), 7.59-7.06 (m, 7H), 5.46 (s, 2H), 4.10 (s, 2H)

20

一般的製造例 A A

適当なケト - アルデヒド (1 当量) を AcOH に混合し、次いでヒドラジン (1 ~ 3 当量)
を加え、25 ~ 80 で攪拌する。1 ~ 4 時間後、この溶液を濃縮し、粗物質を EtOAc
に溶解し、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥し、濾過し、濃
縮し、粗物質をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得
る。

【 0 2 1 0 】

一般的製造例 A A の方法を適当な出発物質と共に用いて、標記化合物を製造および単離
する。

30

【 表 5 4 】

製造例 番号	生成物	物理データ
246	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベ ンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリア ゾール-4-イル]-4-(2-クロロ-フェニル)-イ ソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン	MS (ES) 601.1 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 9.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75-7.15 (m, 11H), 5.56 (s, 2H)
247	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベ ンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]ト リアゾール-4-イル]-4-(2-クロロ-フェニ ル)-イソオキサゾロ[3,4-d]ピリダジン	MS (ES) 601.9 (M+1), TLC R _f 0.15 (50% EtOAc/ヘキサン x 2)

40

【 0 2 1 1 】

一般的製造例 B B

適当なケト - アルデヒド (1 当量) を酢酸 (0 . 1 5 M) に溶解し、酢酸アンモニウム (5 当
量) を加え、65 で 90 分間攪拌する。減圧下で酢酸を除去し、残渣を飽和 NaHCO₃
水溶液で中和する。エーテルで抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮す
る。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / EtOAc 勾配) で精製して所望の化合物
を得る。

50

【 0 2 1 2 】

一般的製造例 B B を適当な出発物質と共に用いて、標記化合物を製造および単離することができる。

【 表 5 5 】

製造例 番号	生成物	物理データ
248	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(2-クロロ-フェニル)-イソキサゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン	MS (ES) 599.9 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.35 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 - 7.13 (m, 12H), 5.52 (s, 2H)
249	3-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-4-(2-クロロ-フェニル)-イソキサゾロ[4,3- <i>c</i>]ピリジン	MS (ES) 600.9 (M+1), ¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.76 (br s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60-7.36 (m, 6H), 7.12 (m, 3H), 5.56 (ap d, 2H)

10

【 0 2 1 3 】

製造例 2 5 0 5 - アミノ - 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 *H* - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド

水素化ナトリウム(鉱油中 6 0 % 溶液を 2 . 7 1 g、6 7 . 6 6 mmol)をヘキサンで 3 回洗浄し、次いで 8 5 mL の D M F で希釈する。この混合物に 5 - アミノ - 1 *H* - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミドの H C l 塩 (5 . 0 g、3 0 . 7 5 mmol) をニートで 4 回に分けて加える。この混合物は気体を生じ、濁ったままでわずかに緑色になる。4 0 分間混合した後に、1 - クロロメチル - 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンゼン (8 . 8 8 g、3 3 . 8 3 mmol) を加える。(この混合物は再び気体を生じ、暗色になる)。室温で 2 日間攪拌し、次いで Celite(登録商標)のプラグを通して注ぎ、D M F (5 0 mL) およびキシレン (5 0 mL) で洗浄する。減圧下に、共沸蒸留によりキシレン (5 × 5 0 mL) を用いて D M F を除去し、次いで窒素の一定流の下で残渣を 1 8 時間濃縮して、標記化合物を濃い紫色の固体として得る。MS(ES) 351.1, 353.1(M+1); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.70(s, 1H), 7.58(s, 2H), 7.31(s, 2H), 6.96(s, 1H), 5.46(s, 2H), 5.10(s, 2H)。

20

30

【 0 2 1 4 】

製造例 2 5 1 5 - アミノ - 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 *H* - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

5 - アミノ - 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 *H* - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド (0 . 1 0 6 g、0 . 3 0 mmol) および *p* - トルエンスルホニルクロリド (0 . 0 6 9 g、0 . 3 6 mmol) をピリジン (0 . 1 M) 中で混合し、室温で攪拌する。2 時間後、反応物を MeOH でクエンチし、濃縮する。EtOAc 中に再溶解し、H₂O およびブラインで洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄)、濾過し、濃縮する。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。MS(ES) 335.1(M+1); ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD): 7.96(s, 1H), 7.77(s, 2H), 7.37(s, 1H), 5.31(s, 2H)。

40

【 0 2 1 5 】

製造例 2 5 2 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ヨード - 1 *H* - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

5 - アミノ - 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 1 *H* - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (0 . 0 6 6 g、0 . 2 0 mmol)、CH₂I₂ (3 mL) および亜硝酸イソアミル (2 5 0 μL、2 mmol) を丸底フラスコ中で混合し、この混合物を 1 0 0 ° で攪拌する。3 0 分後、加熱を止め、濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。MS(ES) 443.9(M-1); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.93(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.58(s, 2H), 5.31(s, 2H)。

【 0 2 1 6 】

50

製造例 253 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル

圧力容器中、1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (0.52 g, 1.2 mmol) をアセトニトリルに溶解する。3 - トリブチルスタンナニル - ピリジン (0.64 g, 1.7 mmol) およびビス(ベンゾニトリル)ジクロロパラジウム(II) (22 mg, 0.06 mmol) を加え、100 で攪拌する。72 時間後、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、エーテルで抽出する。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る：MS(ES) 397.2(M+1)；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.75(d, J=4.6 Hz, 1H), 8.60(ap d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.66(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.36(s, 2H), 5.30(s, 2H)。

10

【0217】

製造例 254 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メチルエステル

圧力容器中、1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル (0.043 g, 0.11 mmol) を MeOH (1 mL) に溶解し、H₂O (0.1 mL) および濃硫酸 (0.3 mL) を加え、100 で攪拌する。24 時間後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、EtOAc (3 ×) で抽出する。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。ラジアルシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る：MS(ES) 430.2(M+1)；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)：8.68(ap d, 1H), 8.52(ap d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.56(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 7.29(s, 2H), 5.30(s, 2H), 3.81(s, 3H)。

20

【0218】

製造例 255 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メトキシ - N - メチル - アミド

1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メチルエステル (0.46 g, 1.1 mmol) および N, O - ジメチル - ヒドロキシルアミン - HCl (0.16 g, 1.6 mmol) を THF (5.5 mL) 中で混合する。0 に冷却し、次いでイソプロピルマグネシウムクロリド (2 M / THF, 1.6 mL, 3.2 mmol) をゆっくり加える。45 分後、室温に温める。70 % 飽和 NH₄Cl 水溶液を加え、EtOAc で抽出する。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮する。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る：MS(ES) 459.2(M+1)；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.63(d, J=4.8 Hz, 1H), 8.52(app d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.63(app d, J=8.1 Hz, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.30(s, 2H), 5.21(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.37(br s, 3H)。

30

【0219】

製造例 256 1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピノン

1 - クロロ - 2 - エチルベンゼン (0.11 mL, 0.92 mmol) の無水 THF (2.5 mL) 溶液に、エチルマグネシウムブロミド (エーテル中 3.0 M 溶液を 0.26 mL, 0.78 mmol) をシリンジにより加える。30 分後、1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メトキシ - メチル - アミド (0.30 g, 0.65 mmol) の THF (2.5 mL) 溶液をシリンジにより加える。1 時間後、飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、EtOAc で抽出する。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して標記化合物を得る。MS(ES) 534.1(M+1)；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.65(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.86-7.21(m, 10H), 5.23(s, 2H)。

40

【0220】

製造例 257 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テト

50

ラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン
 1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピノン(0.257 g、0.48 mmol)のベンゼン(6 mL)溶液に、2 - (2 - ニトロエトキシ) テトラヒドロピラン(0.15 mL、0.72 mmol)、1, 4 - フェニレン・ジイソシアネート(0.23 g、1.44 mmol)およびTEA(9滴)を攪拌しながら加える。還流冷却器を取り付け、100 油浴中に設置する。30時間後、加熱を止め、H₂O(5 mL)を加え、20分間攪拌する。混合物をCeliteで濾過し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 10% ~ 85%、次いで7.5% MeOH/EtOAc)により精製して標記化合物を得る。MS(ES) 691.2(M+1); TLC R_f 0.25(85% EtOAc/ヘキサン)。

10

【0221】

製造例258 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イルメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

製造例257と同様の方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。MS(ES) 663.3(M+1), TLC R_f = 0.08(85% EtOAc/ヘキサン)。

【0222】

製造例259 [4 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボニル] - 5 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - アセトアルデヒド

20

[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - [1, 3]ジオキソラン - 2 - イルメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン(0.23 g、0.35 mmol)を酢酸(4 mL)に溶解し、H₂O(2 mL)を加える。還流冷却器を取り付け、100 に温める。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で中和し、CH₂Cl₂およびEtOAc(2x)で抽出する。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して標記化合物を得る: MS(ES) 619.2(M+1); TLC R_f = 0.35(5% MeOH/EtOAc)。

【0223】

製造例260 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メチルエステル

30

3, 5 - ビス・トリフルオロメチルベンジルアミン(5.66 g、23.30 mmol)を(E/Z) - 3 - ブロモ - 2 - メチレンアミノ - 3 - フェニル - アクリル酸・メチルエステル(K. Nunami et al, J. Org. Chem. 1994, 59, 7635.) (5.20 g、19.4 mmol)およびトリエチルアミン(2.7 mL、19.4 mmol)のDMF(60 mL)溶液に加える。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いでこの混合物を飽和NaHCO₃水溶液中に注ぎ、CH₂Cl₂(1回)およびEtOAc(3回)で抽出する。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。減圧下でキシレンを用いた共沸蒸留により過剰なDMFを除去する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc勾配)により精製して、3.0 g(36%)の標記化合物を茶色 - 橙色の固体として得る。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.83(s, 2H) 7.79(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.35-7.5(m, 3H), 7.25-7.49(m, 2H), 5.15(s, 2H), 3.77(s, 3H); MS/ES 429.1(M+1)。

40

【0224】

製造例261 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸

5 N NaOH(200 mL)を、1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メチルエステル(3.0 g、7.0 mmol)のEtOH(200 mL)溶液に加える。この混合物を70 に温め、16時間攪拌する。次いで室温に冷却し、減圧下で220 mLに濃縮する。この溶液を0 に冷却し、濃HClを加えてpH 1にする。得られた沈殿を濾過し、真空下で乾燥して、3.0 g(100%)の

50

標記化合物を淡褐色の固体として得る。 ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) 7.95(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.19-7.34(m, 5H), 7.15-7.02(m, 2H), 5.20(s, 2H), 3.20(br s, 1H); MS/ES 415.2(M+1)。

【0225】

製造例 262 1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メトキシ - N - メチル - アミド

1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸(1.20g、2.90mmol)のDMF(30mL)溶液に、N - メトキシ - N - メチルアミン塩酸塩(424.1mg、4.35mmol)、EDCI(609.6mg、3.19mmol)、TEA(325.1mg、0.448mL、3.19mmol)、DMAP(11mg、0.087mmol)およびHOAT(433.6、3.19mmol)を加える。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで CH_2Cl_2 (100mL)およびブライン(60mL)の溶液中に注ぐ。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (5 \times)およびEtOAc(2 \times)で抽出する。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して標記化合物を得、これをさらに精製せずに用いてもよい。MS/ES 458.0(M+1), 456.0(M-1)。

【0226】

製造例 263 1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピノン

エチルマグネシウムブロミド(THF中3モル溶液の1.26ml、3.77mmol)を、冷却(0 $^\circ$)した2 - クロロフェニルアセチレン(562mg、4.12mmol)のTHF(35mL)溶液に加える。1時間攪拌し、次いで1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボン酸・メトキシ - メチル - アミド(627g、1.371mmol)をTHF(10mL)中の溶液として加える。1時間後、室温に温め、さらに8時間攪拌する。この混合物を飽和 NH_4Cl に注ぎ、 CH_2Cl_2 (2 \times)およびEtOAc(2 \times)で抽出する。 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮する。ラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc勾配)により精製して、560mgの標記化合物を得る。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 7.85(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.45-7.15(m, 11H), 5.21(s, 2H)。

【0227】

製造例 264 1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - トリメチルシラニル - プロパ - 2 - イン - 1 - オール

n - ブチルリチウム(hex中1.6モル溶液の2.19mL、3.51mmol)をトリメチルシリルアセチレン(444mg、639 μ L、4.52mmol)のTHF(40mL)溶液に、78 $^\circ$ で加える。25分後、1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - カルバルデヒド(1.0g、2.51mmol)のTHF(6mL)溶液をカニユレで滴加する。1時間後、この混合物を室温に温める。2時間後、混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液(15mL)および CH_2Cl_2 (15mL)に注ぐ。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 (3 \times 15mL)およびEtOAc(15mL)で抽出する。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc勾配)により精製して、245mgの標記化合物を黄色液体として得る。MS 497.14, ES/MS(M+1) 498.3, ES/MS(M-1) 496.8。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 7.80-7.0(m, 3H), 7.60-7.18(m, 5H), 5.51(s, 2H), 5.35(m, 1H), 0.02(s, 9H)。

【0228】

製造例 265 1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - トリメチルシラニル - プロピノン

1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - トリメチルシラニル - プロパ - 2 - イン - 1 - オール(20mg、0.040mmol)の CH_2Cl_2 (2mL)溶液に、オープン乾燥した4 - モレキュラーシーブ(40mg)、NaOAc(6.6mg、0.080mmol)およびクロロクロム酸ピ

リジニウム(13 mg、0.060 mmol)を加える。この混合物は橙色から暗褐色に変化する。2.5時間後、混合物をEt₂O(6 mL)で希釈し、5分間攪拌し、次いでCelite(登録商標)(1 cm)およびシリカゲル(2 cm)のプラグを通してこの混合物を注ぐ。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 勾配)により精製して、6 mgの標記化合物をかすかに黄色い液体として得る。R_f = 0.6(50 : 50 EtOAc/ヘキサン)。

【0229】

製造例266 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-(3-フェニル-5-トリメチルシラニル-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-メタノン

圧力容器中、フェニルアジド(0.029 g、0.23 mmol)を、攪拌しながら1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-トリメチルシラニル-プロピノン(0.058 g、0.12 mmol)のトルエン(1 mL)溶液に加える。容器を密閉し、120 °C油浴中に置く。24時間後、加熱を止め、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0% ~ 50%)により精製して標記化合物を得る。MS(ES) 615.2(M+1), TLC R_f = 0.24(30% EtOAc/ヘキサン)。

【0230】

実施例

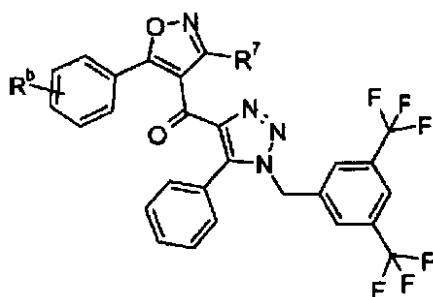
一般的実施例A

所望のアルキン(1当量)をベンゼン(0.1 M)に溶解する。適当なニトロ化合物(1.5当量)、1,4-フェニレン・ジイソシアネート(3当量)およびTEA(10滴/mmol(アルキン))を加える。還流冷却器を取り付け、110 °C浴中に設置し、攪拌する。20時間後、さらにニトロ化合物(0.5当量)、1,4-フェニレン・ジイソシアネート(1当量)およびTEAを加える。さらに6時間後、加熱を止め、H₂Oを加え、20分間攪拌する。Celite(登録商標)で濾過し、H₂Oを除去し、MgSO₄で乾燥する。濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

【0231】

一般的実施例Aの方法により、以下の化合物を製造することができる。

【化24】



10

20

30

【表 5 6】

実施例 番号	R ^a	R ^b	物理データ
1	メチル	2-クロロ	MS (ES) 591.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56-7.19 (m, 9H), 5.44 (s, 2H), 2.51 (s, 3H)
2	エチル	2-クロロ	MS (ES) 605.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.45-7.00 (m, 10H), 5.26 (s, 2H), 2.77 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.16 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)
3	プロピル	2-クロロ	MS (ES) 619.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.73 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.48-7.05 (m, 10H), 5.32 (s, 2H), 2.80 (appt, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (app t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)
4	メチル	水素	MS (ES) 557.3 (M+1), TLC (30% EtOAc/ヘキサン), R _f = 0.26
5	メチル	4-フルオロ	MS (ES) 575.3 (M+1), TLC (30% EtOAc/ヘキサン), R _f = 0.28
6	メチル	3-トリフル オロ-メチル	MS (ES) 625.0 (M+1), TLC (50% EtOAc/ヘキサン x2), R _f = 0.38
7	メチル	2-フルオロ	MS (ES) 575.0 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.77-7.11 (m, 12H), 5.40 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)

10

【表 5 7】

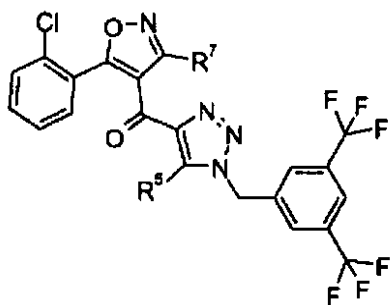
8	メトキシ- カルボニ ル	2-クロロ	精密質量 634.1: MS (aspci): <i>m/z</i> = 635.1 (M+1), 633.1 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (s, 1H), 7.56-7.08 (m, 11H), 5.50 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)
9	メトキシ- メチ ル	2-クロロ	精密質量 620.1: MS (aspci): <i>m/z</i> = 622.9 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (s, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.23-7.10 (m, 3H), 5.39 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.26 (s, 3H)

20

【 0 2 3 2 】

一般的実施例 A の方法により、以下の化合物を製造することができる。

【化 2 5】



30

40

【表 5 8】

実施例 番号	R ^s	R ^t	物理データ
10	ピリジン-4- イル	メチル	精密質量 591.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 592.2 (M+1) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2.49 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.24-7.48 (m, 4H), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.61, 1.56 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.80 (m, 2H)
11	ピリジン-3- イル	メチル	精密質量; 591.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 592.2 (M+1) ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2.49 (s, 3H), 5.47 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.52, 1.77 Hz), 7.84 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.78 (m, 1H)
12	ピリミジン- 5-イル	メチル	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.50 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 3H), 7.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.36 (s, 1H); MS (apci) <i>m/z</i> 593.1 (M+1)
13	メチル	メチル	MS (ES) 529.1 (M+H), 527.1 (M-H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 2.0 Hz), 7.54 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.6, 1.5 Hz), 7.31 (dt, 1H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 7.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz), 5.52 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
14	クロロ	メチル	MS (ES+) 549.0 (M+1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.62 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.4, 7.4 Hz), 7.26 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.4, 7.8 Hz), 7.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.0, 7.8 Hz), 5.53 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)
15	ピリジン-3- イル	シクロブ ロピル	MS (ES+) 618.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.78 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 1.8), 7.62 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.20 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.8, 10), 5.47 (s, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.03 (m, 2H)

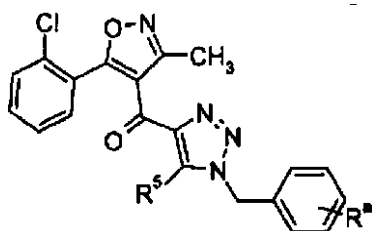
10

20

【 0 2 3 3 】

一般的実施例 A の方法により、以下の化合物を製造することができる。

【化 2 6】



30

【表 5 9】

実施例 番号	R ^a	R ^b	物理データ
16	3,5-ジクロロ	ピリジン- 4-イル	MS (ES) 524.3, 526.3 (M ⁺ +1)
17	2-メトキシ-5-ト リフルオロメト キシ	ピリジン- 3-イル	MS (ES+) 570.1 (M+1) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

40

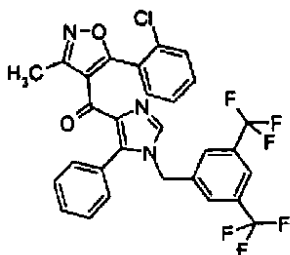
【 0 2 3 4 】

実施例 18 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1

50

H - イミダゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - メチル - イソオキサ
ゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 2 7】



10

一般的実施例 A の方法および適当な出発物質を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。精密質量 589.1 ; MS(aspici) $m/z = 589.9(M+1)$, $m/z = 588.0(M-1)$; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 7.79(s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.50-7.35(m, 3H), 7.35-7.18(m, 6), 7.18(s, 2H), 5.05(s, 2H), 2.45(s, 3H)。

【 0 2 3 5】

一般的実施例 B

適当なアルキン(1当量)をトルエン(0.1 M)に溶解し、この溶液を適当なニトロアルコキシ - テトラヒドロピラン(5当量)、1,4 - ジイソシアネート - ベンゼン(5当量)、およびトリエチルアミン(5当量)で処理する。溶液を110 で一晩加熱し、次いで水を
20

加え、Celite(登録商標)のパッドで濾過する。固体を EtOAc で洗浄し、濾液をブラインで洗浄する。MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して粗イソオキサゾールを得る。

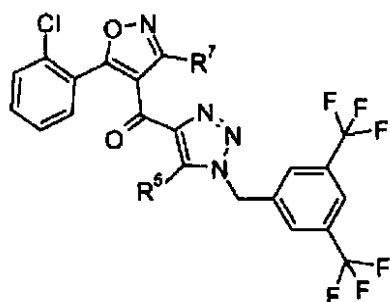
【 0 2 3 6】

この残渣を MeOH(0.1 M)に溶解し、AcOHまたは p - TsOH · H₂O(2当量)で処理する。この溶液を室温で18時間攪拌する。溶液を濃縮し、粗物質を EtOAc に再溶解する。有機溶液を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を得る。

【 0 2 3 7】

一般的実施例 B の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 2 8】



30

40

【表 6 0】

実施例 番号	R ^S	R ^T	物理データ
19	クロロ	ヒドロキシ-メチル	MS (ES) 565.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.8, 8.0 Hz), 7.36 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.3 Hz), 7.31 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.9, 7.8 Hz), 7.11 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.8 Hz), 5.55 (s, 2H), 4.84 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 3.74 (t, 1H, <i>J</i> = 7.4 Hz)
20	クロロ	2-ヒドロキシ-エチル	MS (ES) 579.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.0, 7.3 Hz), 7.27 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.8 Hz), 7.12 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.0, 7.8 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 3.19 (t, 2H, <i>J</i> = 5.9 Hz), 2.35 (br s, 1H)
21	メチル	ヒドロキシ-メチル	MS (ES) 545.1 (M+H), 543.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz), 7.55 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.85 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.08 (t, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.55 (s, 3H)
22	メチル	2-ヒドロキシ-エチル	MS (ES) 558.9 (M ⁺), MS (ES-) 556.9 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.0, 7.3 Hz), 7.51 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.3 Hz), 7.30 (dt, 1H, <i>J</i> = 2.0, 7.8 Hz), 7.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 1.5, 7.8 Hz), 5.49 (s, 2H), 4.05 (t, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 3.17 (t, 2H, <i>J</i> = 5.4 Hz), 2.51 (s, 3H), 1.70 (br s, 1H)

10

20

【表 6 1】

23	ピリミジン-5-イル	ヒドロキシ-メチル	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.59 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.42 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.38 (s, 1H); MS (apci) <i>m/z</i> 609.0 (M+1)
24	ピリジン-3-イル	2-ヒドロキシ-エチル	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3.15 (t, <i>J</i> = 5.93 Hz, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 5.86 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.21-7.45 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 7.59, 1.87 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.63 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H); MS (ESI) <i>m/z</i> 604.1 (M-OH)
25	ピリミジン-5-イル	2-ヒドロキシ-エチル	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.34 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (q, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 9.36 (s, 1H); MS (apci) <i>m/z</i> 623.0 (M+1)

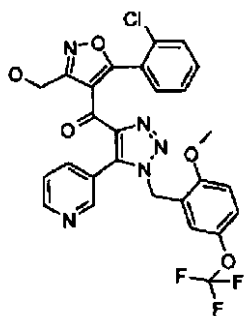
30

【 0 2 3 8 】

実施例 26 [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - [1 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - メタノン

40

【化 2 9】

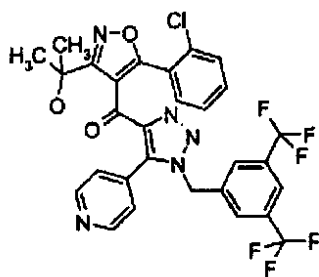


50

一般的実施例 B の方法を用いて、標記化合物を製造することができる。MS(ES+) 586.1 (M+1)⁺。 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.72(m, 1H), 8.48(m, 1H), 7.68(m, 2H), 7.40(m, 3H), 7.26(m, 1H), 7.15(m, 1H), 6.76(d, 1H, J=8.8 Hz), 6.55(m, 1H), 5.35(s, 2H), 4.80(d, 2H, J=6.8 Hz), 3.90(t, 1H, J=6.8 Hz), 3.63(s, 3H)。

【0239】

実施例 27 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン
【化30】



1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン(0.31g、0.58mmol)、1,4-フェニレン・ジイソシアネート(0.48g、3.0mmol)、(1,1-ジメチル-2-ニトロ-エトキシ)-トリメチル-シラン(3.0g、1.5mmol)、トリエチルアミン(8滴)およびベンゼン(10mL)を混合し、攪拌し、加熱還流する。18時間後、周囲温度に冷却し、茶色の沈殿を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濃縮する。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(1:1 EtOAc/ヘキサンで溶離)により精製して、[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-{5-(2-クロロ-フェニル)-(1-メチル-1-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル}-メタノン(0.20g、0.28mmole)を得る。

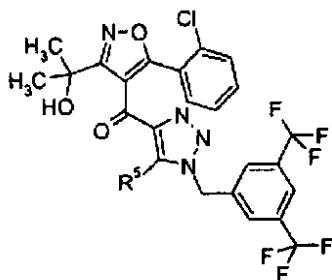
【0240】

残渣をTHF(5mL)に溶解し、TBHF(1M溶液を0.31mL、0.31mmole)を加える。30分間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(2:1 EtOAc/ヘキサンで溶離)により精製して標記化合物(35mg、23%)を得る。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.55(s, 6H), 5.40(s, 2H), 7.15(d, J=7.81 Hz, 1H), 7.19(m, 2H), 7.31(t, J=7.81 Hz, 1H), 7.36(s, 2H), 7.41(t, J=7.66 Hz, 1H), 7.70(m, 1H), 7.87(s, 1H), 8.82(m, 2H); MS(ESI) m/z 636.0(M+1)。

【0241】

実施例 27 と同様の方法を、適当な出発物質と共に用いて、以下の化合物を製造および単離する。

【化31】



【表 6 2】

実施例 番号	R ³	物理データ
28	ピリジン-3- イル	精密質量 635: MS (apci): m/z = 618.17 (M-H ₂ O); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.38-7.59 (m, 7H), 5.82 (s, 2H), 1.54 (s, 6H)
29	ピリミジン- 5-イル	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.66 (s, 6H), 4.78 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 3H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 9.39 (s, 1H); MS (apci) m/z 619.1 (M+1-H ₂ O)

10

【 0 2 4 2 】

一般的実施例 C

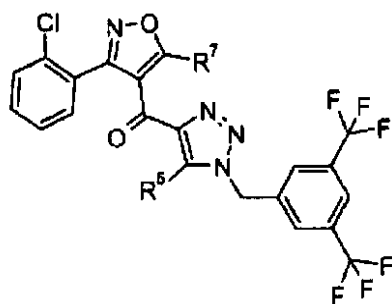
トリエチルアミン (2.5 当量) を 2 - クロロフェニルヒドロキシミモイル (hydroximimoyl) 酸クロリド (2.0 当量) および適当なアルキン (1.0 当量) の EtOAc 溶液に加える。反応が完了するまで、この混合物を室温 ~ 50 で攪拌する。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理し、エーテル (3 × 50 mL) で抽出する。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

【 0 2 4 3 】

一般的実施例 C の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

20

【化 3 2】



30

【表 6 3】

実施例 番号	R ³	R ¹	物理データ
30	ピリジン-4- イル	水素	MS (ES) 578.1 (M ⁺ +1); TLC (50% EtOAc/ヘキサン): R _f = 0.3
31	ピリジン-3- イル	水素	MS (ES) 578.1 (M ⁺ +1); TLC (50% アセトン/ヘキサン): R _f = 0.3
32	ピリジン-4- イル	メトキシ- メチル	融点 128 °C (分解) TLC: R _f = 0.16 (1:1 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 621.9 (M ⁺)
33	クロロ	メトキシ- メチル	TLC: R _f = 0.38 (2:1 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 578.9 (M ⁺)

40

【 0 2 4 4 】

一般的実施例 D

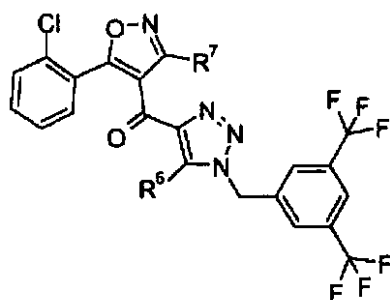
適当なテトラヒドロピラニル - 保護アルコール (1 当量) を THF、水および HOAc に溶解し、60 で加熱する。5 ~ 24 時間攪拌し、真空下で濃縮し、EtOAc で抽出し、水、飽和 NaHCO₃ 水溶液、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下で濃縮する。クロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。

50

【 0 2 4 5 】

一般的実施例 D の方法を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【 化 3 3 】



【 表 6 4 】

実施例 番号	R ⁵	R ⁷	物理データ
34	ピラジン-2- イル	ヒドロキ シ-メチ ル	MS(ES) 609.1 (M+1); TLC R _f = 0.50 (20% CH ₃ CN/CH ₂ Cl ₂)
35	フェニル	ヒドロキ シ-メチ ル	MS (ES) 607.0 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62-7.37 (m, 5H), 7.35 (s, 2H), 7.27-7.20 (m, 3H), 5.45 (s, 2H), 4.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 7.2 Hz, 1H)
36	フェニル	2-ヒドロ キシ-エ チル	MS (ES) 620.1 (M ⁺); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.09 (m, 10H), 5.34 (s, 2H), 3.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H)
37	ピリミジン- 5-イル	ヒドロキ シ-メチ ル	精密質量 608.08; MS (apci): m/z = 609.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 9.38 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 7.2 Hz, 1H)
38	ピリジン-3- イル	ヒドロキ シ-メチ ル	MS(APCI) m/z 608(M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 4.81 (d, J = 7.26 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.23 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 5H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.73 (dd, J = 7.65, 1.72 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H)
39	ピリジン-4- イル	ヒドロキ シ-メチ ル	MS(ESI) m/z 608.1(M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 3.64 (br s, 1H), 4.81(s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 4H), 7.74 (dd, J = 7.61, 1.76 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.82 (br s, 2H)
40	水素	ヒドロキ シ-メチ ル	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 4.84 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.11 (s, 1H); MS (APCI) m/z 530.9 (M+1)

【表 6 5】

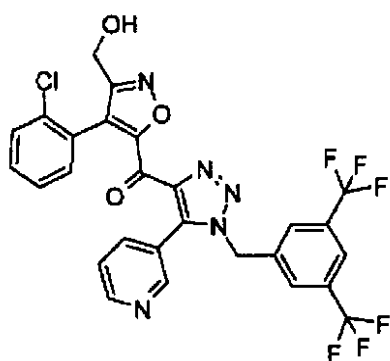
41	ピリジン-4- イル	2-ヒドロ キシ-エ チル	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.50 (br s, 1H), 3.15 (t, J = 5.87 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 6.05 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.42 (td, J = 7.61, 1.17 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 7.71, 1.66 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.79 (m, 2H); MS (ESI) m/z 622.3 (M+1)
42	水素	2-ヒドロ キシ-エ チル	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.62 (bs, 1H), 3.19-3.23 (m, 2H), 4.05-4.09 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.21-7.37 (m, 3H), 7.63-7.65 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 8.07 (m, 1H); MS (APCI) m/z 527.1 (M-17)

10

【 0 2 4 6 】

実施例 4 3 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 5 - イル] - メタノン

【化 3 4】



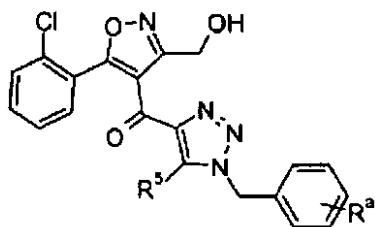
20

一般的実施例 D の方法により、標記化合物を製造および単離する。 ^1H NMR (500MHz, DM SO-d_6) : 8.67(dd, 1H, J = 1.5, 5.0), 8.59(d, 1H, J = 2.0), 8.07(s, 1H), 7.88(dt, 1H, J = 1.9, 8.0), 7.72(s, 2H), 7.50(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.36(m, 2H), 5.84(m, 2H), 5.50(br t, 1H, J = 5.8), 4.49(br s, 2H)。 30

【 0 2 4 7 】

一般的実施例 D の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 3 5】



40

【表 6 6】

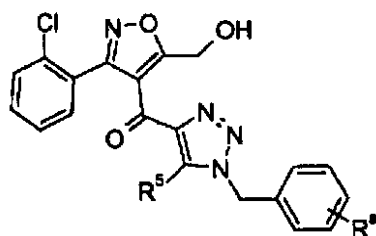
実施例 番号	R ^a	R ^b	物理データ
44	3,5-ジクロロ	ピリジン-4- イル	MS (ES) 540.2 (M ⁺ +1)
45	3,5-ジクロロ	ピリジン-3- イル	MS (ES) 539.9, 541.9 (M ⁺ +1), R _f = 0.355 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
46	3-トリフル オロ-メチル	ピリジン-3- イル	MS (ES) 540.1, 542.1 (M ⁺ +1), R _f = 0.15 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
47	4-トリフル オロ-メチル	ピリジン-3- イル	MS (ES) 540.1, 542.2 (M ⁺ +1), R _f = 0.11 (6.7% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
48	2,5-ビス-ト リフルオロ- メチル	ピリジン-3- イル	MS (ES) 608.1, 610.2 (M ⁺ +1), R _f = 0.37 (50% EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

10

【 0 2 4 8 】

一般的実施例 D の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 3 6】



20

【表 6 7】

実施例 番号	R ^a	R ^b	物理データ
49	3,5-ジクロロ	ピリジン- 3-イル	R _f = 0.15 (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 540.0 (M+1)
50	3-トリフルオ ロ-メトキシ	ピリジン- 3-イル	R _f = 0.14 (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 556.0 (M+1)
51	3,5-ジメチル	ピリジン- 3-イル	MS (ES) 500.1 (M+1)
52	2-フルオロ-5- トリフルオ ロ-メチル	ピリジン- 3-イル	R _f = 0.22 1:2 Hex/EtOAc; MS (ES) 558.0 (M+1)
53	2-メトキシ-5- トリフルオ ロ-メトキシ	ピリジン- 3-イル	R _f = 0.13 1:2 Hex/EtOAc; MS (ES) 586.0 (M+1)

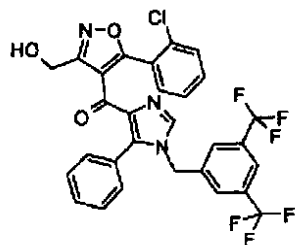
30

40

【 0 2 4 9 】

実施例 5 4 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1
H - イミダゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル -
イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 3 7】



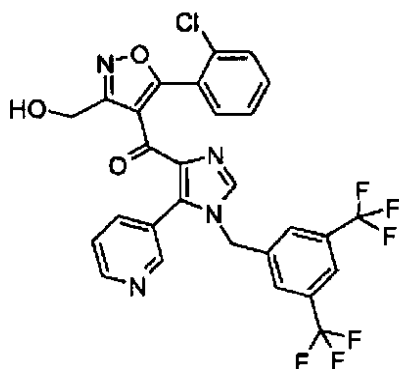
一般の実施例 D の方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。精密質量 605.09 ; マススペクトル(aspci) : $m/z = 605.9(M+1)$, $m/z = 603.9(M-1)$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.73(s, 2H), 7.52(m, 1H), 7.45-7.05(m, 10), 4.98(s, 2H), 4.67(s, 2H)。

10

【 0 2 5 0】

実施例 5 5 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 3 8】



20

[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン(0.136 g, 0.20 mmol)を THF (1.5 mL)に溶解し、酢酸(1.5 mL)および H_2O (0.5 mL)を加える。還流冷却器を取り付け、60 油浴中で 20 時間攪拌する。真空下で濃縮し、飽和 NaHCO_3 水溶液中で中和し、EtOAc で抽出する。 MgSO_4 で乾燥し、紙で濾過し、真空下で濃縮する。エーテル/ヘキサン(1 : 10)中で再結晶して、標記化合物を得る : MS(ESI) 607.1($M+1$), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8.69(br s, 1H), 8.58(br s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.64(m, 2H), 7.44-7.28(m, 5H), 7.23(s, 2H), 5.14(s, 2H), 4.76(s, 2H)。

30

【 0 2 5 1】

一般の実施例 E

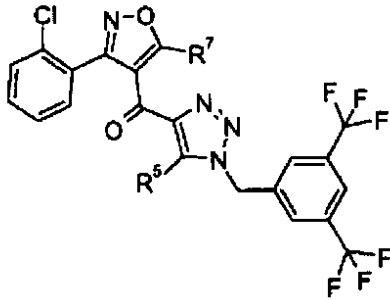
適当な保護アルコール(1.0 当量)を MeOH 中で混合し、p - トルエンスルホン酸(1.3 当量)を加え、この混合物を室温で攪拌する。18 時間後、溶液を真空下で濃縮し、残渣をエーテルで希釈し、この溶液を飽和重炭酸水溶液で洗浄する。 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。

40

【 0 2 5 2】

一般の実施例 E の方法により、以下の化合物を製造および単離する。

【化 3 9】



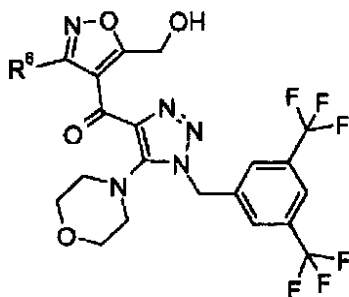
【表 6 8】

実施例 番号	R ⁵	R ⁷	物理データ
56	クロロ	ヒドロキシ- メチル	MS (ES) 564.9 (M+1); TLC R _f = 0.1 (30% ヘキサン /Et ₂ O)
57	フェニル	ヒドロキシ- メチル	MS (ES) 607.0 (M+1); TLC R _f = 0.1 (20% エーテル/ヘ キサン)
58	4-メチル-ピ ペラジン-1- イル	2-ヒドロキ シ-エチル	MS (ES) 643.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (2.5% MeOH/ジ クロロメタン)
59	チオ-モルホ リノ	2-ヒドロキ シ-エチル	MS (ES) 645.9 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1, (50% EtOAc/ヘキ サン)
60	ジメチル-ア ミノ	2-ヒドロキ シ-エチル	MS (ES) 587.9 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキ サン)
61	モルホリノ	2-ヒドロキ シ-エチル	MS (ES) 629.9 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキ サン)
62	ピリジン-4- イル	2-ヒドロキ シ-エチル	MS (ES) 621.9 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.5 (50% EtOAc/ヘキ サン)
63	ピリジン-4- イル	ヒドロキシ- メチル	MS (ES) 608.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキ サン)
64	ピリジン-3- イル	ヒドロキシ- メチル	MS (ES) 607.9 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキ サン)
65	クロロ	1-ヒドロキ シ-1-メチル- エチル	融点 116 °C TLC: R _f = 0.35 (2:1 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 592.8 (M+1), 574.8 [(M-OH) ⁺]

【 0 2 5 3】

一般的実施例 E の方法により、以下の化合物を製造および単離する。

【化 4 0】



【表 6 9】

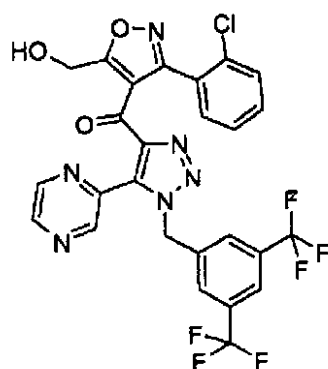
実施例 番号	R ^b	物理データ
66	3-クロロ-ピリジン-4-イル	MS (ES) 617.0, 619.0 (M ⁺ +1) R _f = 0.27 (6.25% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
67	4-クロロ-ピリジン-3-イル	R _f = 0.30 (6.67% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
68	2-クロロ-ピリジン-3-イル	MS (ES) 617.0, 619.0 (M ⁺ +1) R _f = 0.29 (6.25% MeOH/CH ₂ Cl ₂)
69	2,6-ジフルオロ-フェニル	MS (ES) 617.9 (M ⁺ +1); R _f = 0.40 (10:1 CHCl ₃ /MeOH)
70	2,6-ジクロロ-フェニル	MS (ES) 649.9 (M ⁺ +1); R _f = 0.43 (10:1 CHCl ₃ /MeOH)

10

【 0 2 5 4 】

実施例 7 1 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【 化 4 1 】



20

[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシメチル) - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (0 . 4 5 g , 1 当量) を T H F に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (0 . 7 4 mL , 1 . 2 当量、T H F 中 1 N) を加える。室温で 1 . 5 時間攪拌し、次いで E t O A c で希釈し、飽和 N a H C O ₃ 水溶液およびブラインで洗浄する。N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。MS (ES) 609.1 (M+1)⁺; TLC R_f = 0.43 (10% MeOH/CHCl₃)。

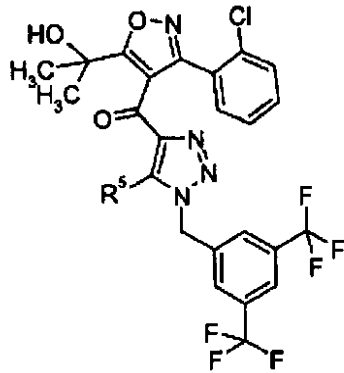
30

【 0 2 5 5 】

実施例 7 1 の方法により、適当なシリルエーテルを用いて、以下の化合物を製造することができる。

40

【化 4 2】



10

【表 7 0】

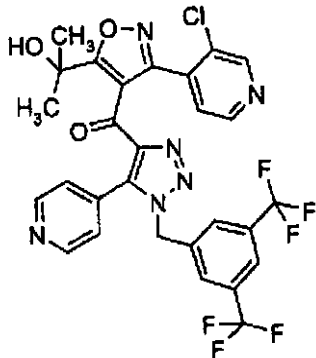
実施例 番号	R ⁵	物理データ
72	ピラジン-2- イル	MS(ES) 637.2 (M+1) ⁺ ; TLC R _f = 0.50 (10% MeOH/CHCl ₃)
73	モルホリノ	融点 188 °C; TLC: R _f = 0.38 (1:1 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 643.9 (M+1), 625.9 (M-OH)

20

【 0 2 5 6】

実施例 7 4 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (3 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 4 3】



30

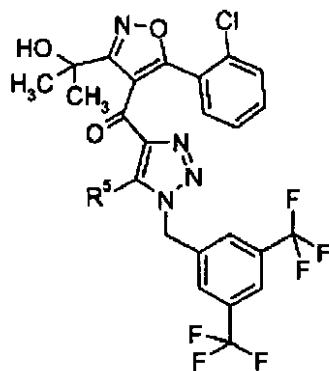
実施例 7 1 の方法を適当なシリルエーテルと共に用いて、標記化合物を製造および単離することができる。MS(ES) 637.0 (M⁺+1) ; R_f = 0.29 (6.67% MeOH/CH₂Cl₂)。

40

【 0 2 5 7】

実施例 7 1 と同様の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 4 4】



10

【表 7 1】

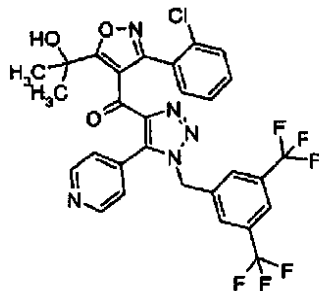
実施例 番号	R ⁵	物理データ
75	ピラジン-2- イル	R _f = 0.53 (1:2 Hex/EtOAc); MS (ES) 637.3 (M+1)
76	モルホリノ	R _f = 0.12 (2:1 Hex/EtOAc); MS (ES) 644.1 (M+1)
77	フェニル	MS (ES) 635.1 (M+1); R _f = 0.32 (2:1 Hex/EtOAc)

20

【0 2 5 8】

実施例 7 8 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 4 5】



30

2 - クロロ - N - ヒドロキシベンゼンカルボキシミドイル・クロリド (380 mg、2.0 mmol、2 当量) および 1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 4 - メチル - 4 - トリメチルシラニルオキシ - ペンタ - 2 - イン - 1 - オン (555 mg、1.0 mmol) を EtOAc (2.5 mL) に溶解する。TEA (348 μL、252 mg、2.5 当量) を滴加し、室温で攪拌する。18 時間後、EtOAc (10 mL) で希釈する。飽和 NaHCO₃ (10 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮する。

40

【0 2 5 9】

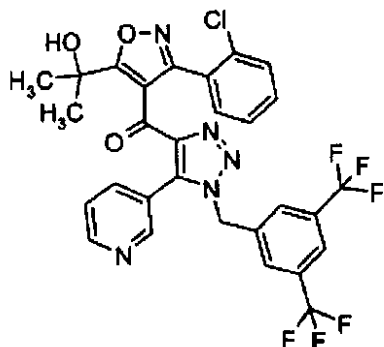
粗残渣を THF (5 mL) に溶解し、0 °C に冷却する。TBAPF (Aldrich, THF 中 1 M 溶液を 1.2 mL、1.2 mmol、1.2 当量) を加える。2 時間後、EtOAc (20 mL) で希釈する。水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄する。乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮する。クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 1:1 ~ 1:2 勾配) により精製して、標記化合物を黄色固体として得る。ヘキサン/EtOAc から再結晶して、173 mg (26%) の標記化合物を白色固体として得る。TLC: R_f = 0.2 (1:2 ヘキサン/Et

50

OAc) ; MS(ES) : 636.0(M+1)。

【 0 2 6 0 】

実施例 7 9 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン
【 化 4 6 】



10

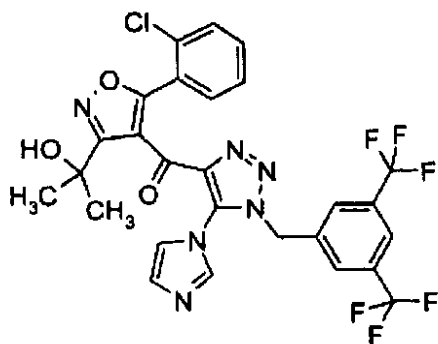
実施例 7 8 の方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。融点 = 105 ; TLC : $R_f = 0.86$ (1 : 2 ヘキサン/EtOAc) ; MS(ES) 618.2 [M-OH]⁺。

【 0 2 6 1 】

実施例 8 0 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

20

【 化 4 7 】



30

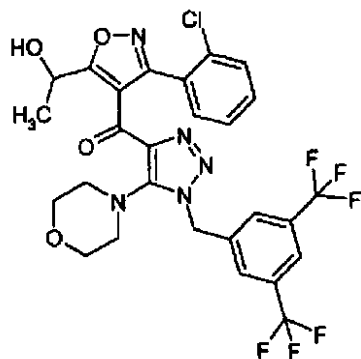
[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - クロロ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 - トリメチルシランニルオキシ - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (4 0 mg , 0 . 0 6 mmol) の D M S O (0 . 5 mL) 溶液に、イミダゾール (4 1 mg , 0 . 6 0 mmol) を加え、80 に 1 2 時間加熱する。室温に冷却し、E t O A c (3 mL) で希釈する。この溶液を 1 N H C l (3 mL) および H₂O (3 mL) で洗浄する。有機層を Varian ChemElute (登録商標) 乾燥カートリッジに通し、濃縮する。粗物質を、勾配 (1 0 : 1 ~ 1 : 5 H e x / E t O A c) を用いたクロマトグラフィーにかけて標記化合物 (18.2 mg , 49%) を得る。 $R_f = 0.53$ (1 : 5 H e x / E t O A c) ; MS/ES 625.1 (M+1)。

40

【 0 2 6 2 】

実施例 8 1 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 4 8】



10

1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1
H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (1 - tert - ブトキシ - エチル) - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (160 mg, 0.23 mmol) を TFA (1 mL) に溶解し、室温で一晩攪拌する。EtOAc (10 mL) で希釈し、1 N NaOH (3 x 5 mL)、飽和 NaHCO₃ (5 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄する。乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮する。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / EtOAc 2 : 1 ~ 1 : 1 勾配) により精製して、126 mg の白色固体を得る。ヘキサン / EtOAc から再結晶して 92 mg (63 %) の標記化合物を得る。融点 : 145 ~ 146 (°C) ; TLC : R_f = 0.28 (1 : 1 ヘキサン / EtOAc) ; MS (ES) 629.9 (M+1)。

20

【0263】

一般的実施例 F

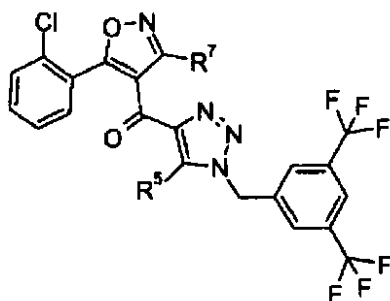
適当な 5 - クロロトリアゾール (1 当量) を適当なアミン (20 ~ 120 当量) 中に溶解し、80 ~ 110 °C で攪拌する。このアミンは、MeOH、DMSO または THF などの適当な溶媒中の溶液の状態であってもよい。2 ~ 20 時間後、この溶液を EtOAc (25 mL) で希釈し、1 N HCl (20 mL)、水 (20 mL) および飽和 NaHCO₃ (20 mL) で洗浄する。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、次いで残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。

【0264】

上記の方法を適当な出発物質と共に用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

30

【化 4 9】



40

【表 7 2】

実施例 番号	R ³	R ¹	物理データ
82	モルホリノ	ヒドロキシ-メチル	MS (ES) 616.1 (M+1), MS (ES-) 614.1 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 1.5, 7.8 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, J = 1.4, 7.4 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.82 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 4.03 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.74 (m, 4H), 3.00 (m, 4H)
83	モルホリノ	2-ヒドロキシ-エチル	MS (ES) 630.1 (M+1), MS (ES-) 628.0 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.34 (dt, 1H, J = 1.0, 7.4 Hz), 7.26 (dt, 1H, J = 2.0, 7.9 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 1.0, 7.9 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.73 (m, 4H), 3.18 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.00 (m, 4H), 2.24 (br s, 1H)
84	ジメチル-アミノ	ヒドロキシ-メチル	MS (ES) 574.3 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.60 (s, 2H), 7.35 (dt, 1H, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.7, 2.0 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 8.0, 1.3 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.22 (br s, 1H), 2.78 (s, 6H)
85	ジメチル-アミノ	2-ヒドロキシ-エチル	MS (ES) 588.1 (M+H), 586.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.60 (s, 2H), 7.33 (dt, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.27 (dt, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 8.3, 1.1 Hz), 5.41 (s, 2H), 4.07 (dt, 2H, J = 6.7, 6.1 Hz), 3.20 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.78 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 2.76 (s, 6H)
86	チオ-モルホリノ	2-ヒドロキシ-エチル	MS (ES) 646.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.28 (dt, 1H, J = 7.7, 1.1 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 8.0, 1.1 Hz), 5.40 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.19 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.69 (m, 4H)
87	モルホリノ	メチル	MS (ES+) 600.1 (M+1), MS (ES-) 598.0 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.65 (dd, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.33 (dt, 1H, J = 1.5, 8.0 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 1.8, 7.4 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 1.1, 8.0 Hz), 5.42 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)

10

20

30

【表 7 3】

88	モルホリノ	シクロプロピル	MS (ES) 626.0 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.65 (m, 3H), 7.33 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.12 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.44 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)
89	モルホリノ	メトキシメチル	MS (ES) 630.1 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 7.3, 1.9 Hz), 7.68 (s, 2H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.49 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.01 (m, 4H)
90	モルホリノ	2,2-ジメトキシエチル	MS (ES) 674.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.66 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.46 (s, 2H), 4.81 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 3.75 (m, 4H), 3.31 (s, 6H), 3.30 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 3.01 (m, 4H)
91	ジメチル-アミノ	メチル	MS (ES) 558.1 (M+H), 556.1 (M-H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.61 (s, 2H), 7.32 (dt, 1H, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.24 (dt, 1H, J = 7.2, 1.9 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.41 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.52 (s, 3H)
92	ジメチル-アミノ	メトキシメチル	MS (ES) 588.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H, J = 7.4, 1.5 Hz), 7.64 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.74 (s, 6H)
93	ジメチル-アミノ	2,2-ジメトキシエチル	MS (ES) 632.1 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.66 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.46 (s, 2H), 4.81 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 3.31 (s, 6H), 3.30 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 2.76 (s, 6H)
94	チオ-モルホリノ	ヒドロキシメチル	MS (ES) 632.3 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.83 (br s, 2H), 4.10 (br s, 1H), 3.26 (m, 4H), 2.69 (m, 4H)
95	チオ-モルホリノ	メチル	MS (ES) 616.1 (M+H), 614.1 (M-H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.8, 1.9) 7.63 (s, 2H), 7.36 (dt, 1H, J = 7.2, 1.6), 7.27 (dt, 1H, J = 7.2, 1.9), 7.13 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6), 5.41 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.69 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)
96	イミダゾール-1-イル	ヒドロキシメチル	MS [ES] 597.1 (M+H) ⁺ , 595.1 (M-H) ⁻ ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.6, 1.6 Hz) 7.70 (br s, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.41 (dt, 1H, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.34 (br s, 1H), 7.21 (dd, 1H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.92 (br s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.83 (m, 2H), 3.00 (br s, 1H)

10

20

30

【表 7 4】

97	イミダゾール-1-イル	メチル	MS [ES] 581.1 (M+H) ⁺ , 579.1 (M-H) ⁻ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.35 (dt, 1H, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.32 (m, 1H), 7.17 (dd, 1H, J = 8.3, 1.4 Hz), 6.92 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.50 (s, 3H)
98	イミダゾール-1-イル	シクロプロピル	MS (ES) 607.1 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.42 (t, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.34 (m, 2H), 7.17 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 6.94 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)
99	イミダゾール-1-イル	メトキシメチル	MS (ES) 611.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H, J = 7.5, 2.1 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J = 7.5, 1.4 Hz), 6.91 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.33 (s, 3H)
100	4-メチル-ピペラジン-1-イル	ヒドロキシメチル	MS (ES) 629.3 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.37 (dt, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.29 (dt, 1H, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.7, 1.3 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.82 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 4.18 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 3.06 (br s, 4H), 2.48 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H)
101	4-メチル-ピペラジン-1-イル	メチル	MS (ES) 613.2 (M+H), 611.2 (M-H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.63-7.65 (m, 3H), 7.33 (dt, 1H, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.25 (dt, 1H, J = 7.2, 1.9 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.40 (s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)
102	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル	ヒドロキシメチル	MS (ES) 657.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (dt, 1H, J = 7.4, 1.6 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.7, 1.6 Hz), 5.42 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.20 (br s, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.74 (s, 1H, J = 6.7 Hz), 2.55 (m, 4H), 1.05 (d, 6H, J = 6.7 Hz)
103	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル	2-ヒドロキシエチル	MS (ES) 671.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.33 (dt, 1H, J = 8.1, 1.6 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.40 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 3.04 (br s, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.55 (br s, 4H), 1.04 (d, 6H, J = 7.0 Hz)
104	4-カルバモイル-ピペラジン-1-イル	メチル	MS [ES] 641.2 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.34 (dt, 1H, J = 7.3, 1.5 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H, J = 8.0, 1.0 Hz), 5.37-5.47 (m, 4H), 3.33 (dt, 2H, J = 11.7, 2.3 Hz), 2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 4H)

10

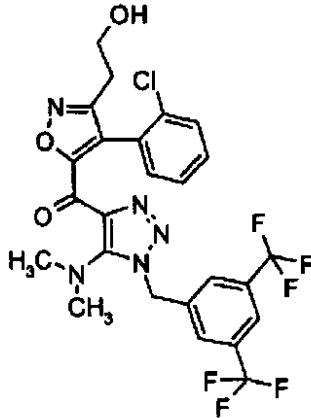
20

30

【 0 2 6 5 】

実施例 105 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ジメチルアミノ - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - メタノン

【化 5 0】



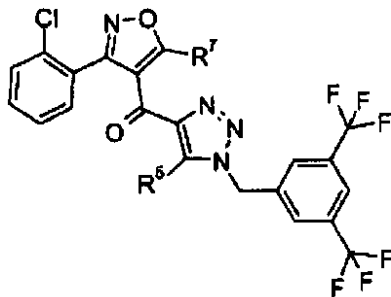
10

一般的実施例 F と同様の方法に従い、標記化合物を製造および単離することができる。
 MS [ES] 588.1(M+H)⁺, 586.1(M-H)⁻; ¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 7.87(s, 1H), 7.71(s, 2H), 7.37(m, 1H), 7.26-7.32(m, 3H), 5.50(s, 2H), 3.93(m, 2H), 2.87(m, 2H), 2.74(s, 6H)。

【 0 2 6 6】

一般的実施例 F の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 5 1】



20

【表 7 5】

30

実施例 番号	R ⁵	R ⁷	物理データ
106	モルホリノ	ヒドロキシ-メ チル	MS (ES) 616.0 (M+1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ ヘキサン)
107	4-メチル-ピペラ ジン-1-イル	ヒドロキシ-メ チル	MS (ES) 629.1 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.3 (5% MeOH/ ジクロロメタン)
108	ジメチル-アミノ	ヒドロキシ-メ チル	MS (ES) 574.0 (M ⁺ +1); TLC): R _f = 0.4 (50% EtOAc/ヘキサン)
109	(2-ジメチル-アミ ノ-エチル)-メチ ル-アミノ	ヒドロキシ-メ チル	MS (ES) 631.1(M ⁺ +1); TLC R _f = 0.2 (5% MeOH/ ジクロロメタン)
110	チオ-モルホリノ	ヒドロキシ-メ チル	MS (ES) 632.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.2 (50% EtOAc/ヘキサン)

40

【表 7 6】

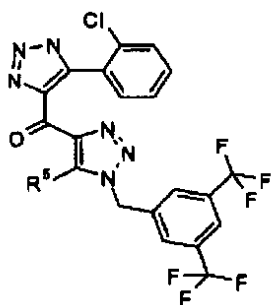
111	モルホリノ	2-(モルホリノ)-エチル	MS (ES) 698.9 (M^+ +1); TLC R_f =0.1 (5% MeOH/ジクロロメタン)
112	イミダゾール-1-イル	ヒドロキシ-メチル	MS (ES) 597.1 (M^+ +1); TLC R_f =0.1 (20%、次いで 25% アセトン/ヘキサンで溶離)
113	モルホリノ	水素	MS (ES) 586.2 (M^+ +1); TLC R_f =0.1 (50% エーテル/ヘキサン)
114	イミダゾール-1-イル	水素	MS (ES) 586.2 (M^+ +1); TLC R_f =0.1 (50% エーテル/ヘキサン)
115	モルホリノ	メトキシ-メチル	融点 119 °C; TLC: R_f =0.15 (2:1 ヘキサン/EtOAc) MS(ES) 629.9 (M +1)

10

【 0 2 6 7 】

一般的実施例 F の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 5 2】



20

【表 7 7】

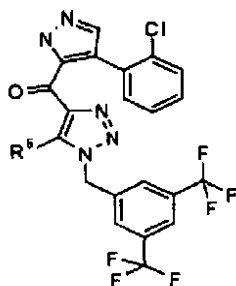
実施例 番号	R ⁵	物理データ
116	モルホリノ	MS (ES+) 586.0 (M +1) ⁺ , MS (ES-) 584.0 (M -1) ⁻ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 14.68 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 2.99 (m, 4H)
117	ジメチル-アミノ	MS (ES) 544.0 (M +H), 542.0 (M -H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.75 (s, 6H)
118	4-メチル-ピペラジン-1-イル	MS [ES] 599.1 (M +H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.04 (br s, 4H), 2.48 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H)

30

【 0 2 6 8 】

一般的実施例 F の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 5 3】



40

【表 7 8】

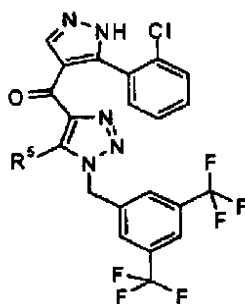
実施例 番号	R ^s	物理データ
119	モルホリノ	MS (ES) 585.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 13.25 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.75 (m, 4H), 2.99 (m, 4H)
120	ジメチル -アミノ	MS [ES] 543.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 13.25 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 2.72 (s, 6H)
121	4-メチル-ピペ ラジン-1-イル	MS [ES] 598.2 (M+H) ⁺ , 596.1 (M-H) ⁻ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 13.25 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.00 (br s, 4H), 2.45 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H)
122	チオ-モルホリ ノ	MS [ES] 601.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.23 (m, 4H), 2.69 (m, 4H)

10

【 0 2 6 9 】

一般の実施例 F の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 5 4】



20

【表 7 9】

実施例 番号	R ^s	物理データ
123	モルホリノ	MS [ES] 585.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 2.97 (m, 4H)
124	ジメチル -アミノ	MS [ES] 542.9 (M) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 11.67 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.68 (s, 6H)
125	チオ- モルホリノ	MS [ES] 601.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.65 (m, 4H)

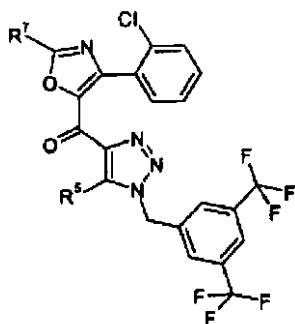
30

40

【 0 2 7 0 】

一般の実施例 F の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 5 5】



10

【表 8 0】

実施例 番号	R ⁵	R ¹	物理データ
126	モルホリノ	メチル	MS (ES) 600.2 (M+1), (ES) 598.2 (M-1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (dd, 1H, J = 1.5, 7.4 Hz), 7.30 (dt, 1H, J = 1.3, 7.3 Hz), 7.23 (dt, 1H, J = 1.9, 7.4 Hz), 7.17 (dd, 1H, J = 1.1, 7.8 Hz), 5.47 (s, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)
127	モルホリノ	イソプロピル	MS (ES) 628.2 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.60 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.22 (dt, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.14 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.26 (s, 1H, J = 6.7 Hz), 3.01 (m, 4H), 1.46 (d, 6H, J = 6.7 Hz)
128	モルホリノ	シクロプロピル	MS [ES] 626.1 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.55 (dd, 1H, J = 7.3, 1.4 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 7.3, 1.4 Hz), 7.22 (dt, 1H, J = 7.3, 1.4 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 1.17-1.34 (m, 4H)
129	イミダゾール-1-イル	メチル	MS (ES) 581.1 (M+H), ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.65 (s, 3H)
130	イミダゾール-1-イル	イソプロピル	MS (ES) 609.1 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 7.5, 1.7 Hz), 7.52 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.25 (s, 1H, J = 6.9 Hz), 1.45 (d, 6H, J = 6.9 Hz)

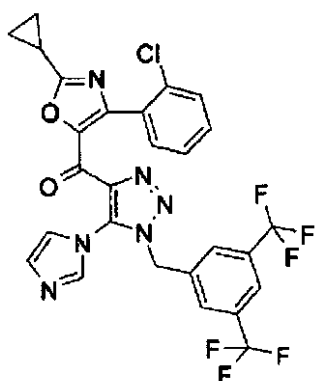
20

30

【 0 2 7 1】

実施例 131 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン

【化 5 6】



40

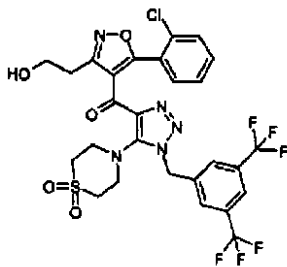
イミダゾール(0.37g、5.44mmol)を[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベ

50

ンジル) - 5 - クロロ - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - フェニル) - 2 - シクロプロピル - オキサゾール - 5 - イル] - メタノン (0 . 1 6 g , 0 . 2 8 mmol) の D M S O (1 . 0 mL) 溶液に加え、 8 0 に 1 8 時間加熱する。反応混合物を E t O A c で希釈し、水およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 E t O A c 3 0 % ~ 7 0 % の直線勾配を使用) により精製して標記化合物 (0 . 1 5 g , 7 6 %) を得る。MS (ES) 607.1 (M+H)。¹ H NMR (400 MHz, CHCl₃) 7.88 (s, 1H), 7.61 (s, 1H) 7.51 (m, 3H), 7.21-7.33 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.17-1.31 (m, 4H)。

【 0 2 7 2 】

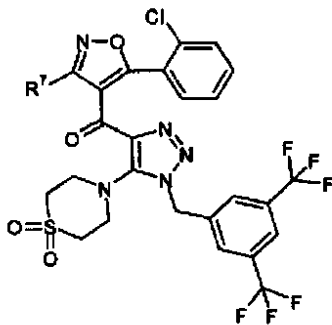
実施例 1 3 2 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - (1 , 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリン - 4 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン
【化 5 7】



[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - (チオモルホリン - 4 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (0 . 1 7 g , 0 . 2 6 mmol) をジクロロメタン (3 . 0 mL) 中に混合し、 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (0 . 1 2 g , 0 . 5 0 mmol) を加えて室温で攪拌する。 2 時間後、 E t O A c で希釈し、 1 N N a O H 、水およびブラインで洗浄し、乾燥、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 0 % ~ 8 0 % E t O A c の直線勾配を使用) により精製して標記化合物を得る。MS (ES) 678.0 (M+H)。¹ H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃) 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.89 (m, 3H), 3.62 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 3.14 (m, 2H)。

【 0 2 7 3 】

実施例 1 3 2 と同様の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。
【化 5 8】



【表 8 1】

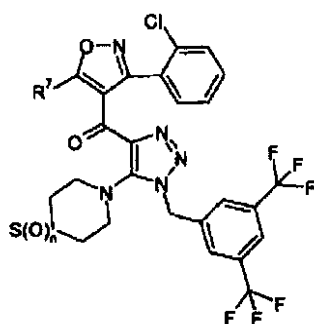
実施例 番号	R ¹	物理データ
133	ヒドロキシ- メチル	MS (ES) 664.0 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz) 7.61 (s, 2H), 7.44 (dt, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.36 (dt, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.18 (dd, 1H, J = 8.1, 0.9 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.85 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 3.75 (t, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.15 (m, 4H)
134	メチル	MS [ES] 648.1 (M+H) ⁺ , 646.0 (M-H) ⁻ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 7.7, 1.9 Hz) 7.62 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (dt, 1H, J = 7.9, 2.2 Hz), 7.15 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)

10

【 0 2 7 4 】

実施例 1 3 2 と類似の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 5 9】



20

【表 8 2】

実施例 番号	n	R ¹	物理データ
135	1	ヒドロキシ-メチル	MS (ES) 648.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.2 (アセトン)
136	2	ヒドロキシ-メチル	MS (ES) 664.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (60% EtOAc/ヘキサン)
137	2	2-ヒドロキシ-エチル	MS (ES) 645.9 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキサン)

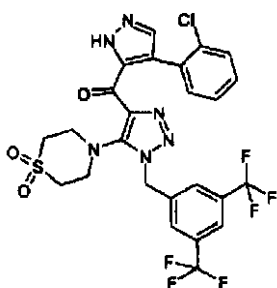
30

【 0 2 7 5 】

実施例 1 3 8 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - (1, 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリン - 4 - イル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [4 - (2 - クロロ - シクロヘキサ - 2, 4 - ジエニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - メタノン

40

【化 6 0】

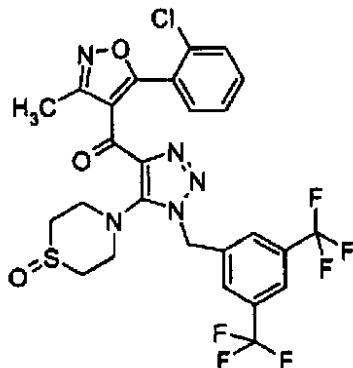


50

実施例 132 の方法を適当な出発物質と共に用いて、標記化合物を製造および単離することができる。MS [ES] 633.0(M+H)⁺。 ¹H NMR(400 MHz, CD₃COCD₃) 13.4(br s, 1H), 8.10(s, 2H), 8.04(s, 1H), 7.64(br s, 1H), 7.38(m, 2H), 7.28(m, 2H), 5.93(s, 2H), 3.55(m, 4H), 3.20(m, 4H)。

【0276】

実施例 139 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-(1-オキソ-1-チオモルホリン-4-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン
【化61】



10

30%過酸化水素水(2.0 mL、過剰)を、[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-チオモルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン(0.9 g、0.15 mmol)のMeOH(4.0 mL)溶液に加え、室温で24時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中MeOH 2%~4%の直線勾配を使用)により精製して標記化合物(15 mg、16%)を得る。MS [ES] 632.1(M+H)⁺, 630.1(M-H)⁻。 ¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 7.90(s, 1H), 7.71(dd, 1H, J=7.8, 1.9 Hz) 7.62(s, 2H), 7.38(dt, 1H, J=7.9, 1.6 Hz), 7.31(dt, 1H, J=7.9, 1.9 Hz), 7.15(dd, 1H, J=7.8, 1.6 Hz), 5.45(s, 2H), 3.83(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.87-2.96(m, 4H), 2.52(s, 3H)。

【0277】

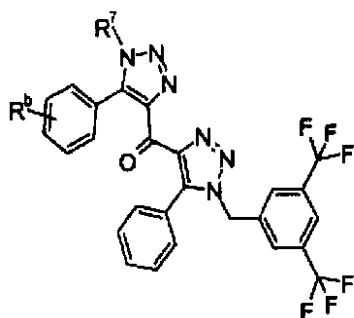
一般的実施例 G

圧力容器中、所望のアルキン(1当量)をトルエン(0.1 M)に溶解し、所望のアジド(2当量)を加え、120℃浴中に置く。48時間後、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。トリメチルシリルアジドを用いて非置換トリアゾールを製造することができる。

【0278】

一般的実施例 G の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化62】



40

【表 8 3】

実施例 番号	R'	R ^b	物理データ
140	水素	2-クロロ	MS (ES) 577.2 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.62-7.25 (m, 12H), 5.68 (s, 2 H)
141	水素	水素	MS (ES) 543.3 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.99 (ap q, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66-7.23 (m, 11H), 5.67 (s, 2H)
142	水素	4-フルオ ロ	MS (ES) 561.3 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.09 (m, 11H), 5.67 (s, 2H)
143	水素	3-トリフ ルオロ- メチル	MS (ES) 611.3 (M+1), δ 8.19 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60-7.13 (m, 9H), 5.56 (s, 2H)
144	水素	2-フルオ ロ	MS (ES) 561.3 (M+1), δ 7.75 (s, 1H), 7.61-6.96 (m, 11H), 5.54 (s, 2H)
145	2-ピロリジ ン-1-イル-エ チル	2-クロロ	MS (ES) 674.2 (M+1), TLC (50% EtOAc/ヘキサン), R _f = 0.59
146	([1,3]-ジオキ サラン-2-イル- メチル)	2-クロロ	MS (ES) 663.6 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.82 (s, 1H), 7.51-7.37 (m, 9H), 7.22 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.28 (ab q, 1H), 4.54 (dd, J = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 3.83-3.63 (m, 4H)

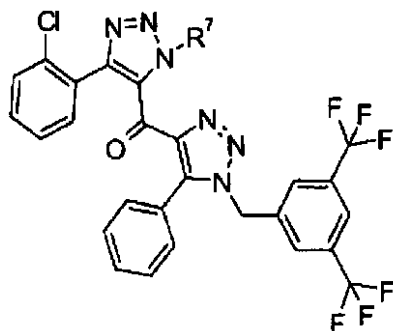
10

【 0 2 7 9 】

一般的実施例 G の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

20

【化 6 3】



30

【表 8 4】

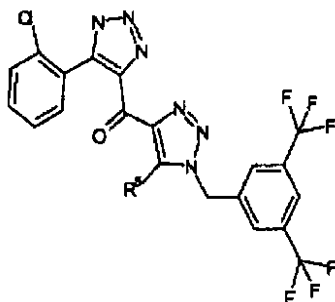
実施例 番号	R'	物理データ
147	2-ピロリジン-1- イル-エチル	MS (ES) 674.2 (M+1); TLC R _f = 0.59 (50% EtOAc/ヘキサン)
148	([1,3]-ジオキサ ラン-2-イル)-メ チル	MS (ES) 663.6 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.85 (br s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.41-7.10 (m, 7H), 5.46 (s, 2 H), 5.32 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.70 (m, 4H)

40

【 0 2 8 0 】

一般的実施例 G の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 6 4】



10

【表 8 5】

実施例 番号	R ³	物理データ
149	ピリジン- 3-イル	精密質量 577.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 576.3 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.66 (s, 2H), 7.30-7.56 (m, 8H), 7.84 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, <i>J</i> = 1.87 Hz), 8.76 (m, 1H)
150	ピリジン- 4-イル	精密質量 577.09; MS (ESI) <i>m/z</i> 576.3 (M-1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 5.61 (s, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.85 Hz, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 8.77 (d, 2H, <i>J</i> = 5.66 Hz)
151	メチル	MS [ES] 515.1 (M+H) ⁺ , 513.1 (M-H) ⁻ ; ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 15.25 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 5.74 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)

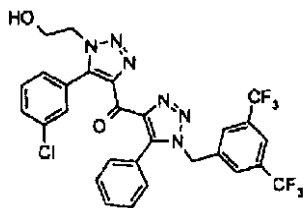
20

【 0 2 8 1】

実施例 152 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 6 5】

30



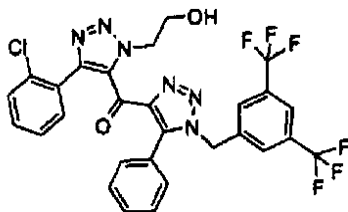
[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [1 - [2 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - エチル] - 5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - メタノン (0.43 g, 0.58 mmol) を THF (5 mL, 0.2 M) に溶解し、t - ブチルアンモニウムフルオリド (THF 中 1 M 溶液を 0.88 mL, 1.5 当量) を加え、室温で攪拌する。反応が完了したら、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。MS(ES) 621.0 (M+1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.82 (s, 1H), 7.53-7.19 (m, 11H), 5.59 (s, 2H), 4.40-3.98 (s, 4H), 2.06 (br s, 1H)。

40

【 0 2 8 2】

実施例 153 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 3H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 6 6】



実施例 1 5 2 と同様の方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。
 MS(ES) 621.0(M+1) ; ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) : 7.86-7.09(m, 12H), 5.44(s, 2H), 4.80(t, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.16(m, 2H), 2.56(t, $J=6.0$ Hz, 1H)。

【 0 2 8 3】

一般的実施例 H

Dess-Martinペルヨージナン(1.5 当量)を適当なアルコール(1 当量)のジクロロメタン(0.05 M ~ 0.5 M)溶液に加える。0 で 30 分間攪拌し、次いで室温で 1 ~ 5 時間攪拌する。エーテルで希釈し、冷 0.1 N NaOH、水およびブラインで洗浄する。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。

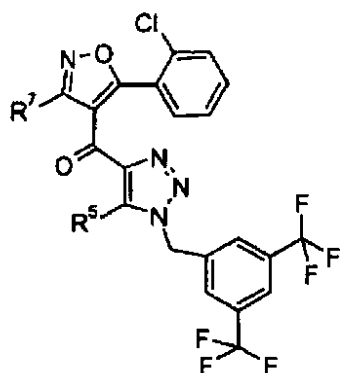
【 0 2 8 4】

または、 N_2 下で、オープン乾燥したフラスコに塩化オキサリル(CH_2Cl_2 中 2 M、1.2 当量)をチャージし、ドライアイス/アセトン・スラッシュ中で冷却する。DMSO(3 当量)をシリンジでゆっくり加え、15 分間攪拌する。無水 CH_2Cl_2 (0.4 M)中の所望のアルコール(1 当量)をシリンジでゆっくり加え、1 時間攪拌する。TEA(5 当量)をシリンジでゆっくり加え、2 時間攪拌し、浴を終了する。 H_2O でクエンチし、エーテルで抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して標記化合物を得る。

【 0 2 8 5】

一般的実施例 H の方法のうちの 1 つを用いて、以下の化合物を製造および単離する。

【化 6 7】



30

40

【表 86】

実施例 番号	R ^s	R ^t	物理データ
154	モルホリノ	-CHO	MS (ES) 614.0 (M+1), MS (ES-) 612.0 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.15 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.41 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.01 (m, 4H)
155	モルホリノ	-CH ₂ - CHO	MS (ES) 628.1 (M+1), MS (ES-) 626.0 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.82 (t, 1H, J = 1.0 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.38 (dt, 1H, J = 1.3, 7.8 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.16 (dd, 1H, J = 1.0, 7.8 Hz), 5.43 (s, 2H), 4.10 (d, 2H, J = 1.0 Hz), 3.72 (m, 4H), 2.97 (m, 4H)
156	ジメチル- アミノ	-CHO	MS (ES) 572.1 (M+H), 570.1 (M-H) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.44 (s, 6H)
157	チオ-モル ホリン-1,1- ジオキシド	-CH ₂ - CHO	MS (ES) 572.1 (M+H), 570.1 (M-H) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.81 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.60 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.38 (dt, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.48 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.12 (m, 4H)
158	メチル	-CHO	MS (ES) 543.0 (M+H), 541.0 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)
159	メチル	-CH ₂ - CHO	MS (ES) 556.9 (M+1), MS (ES-) 554.9 (M-1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.83 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J = 2.0, 7.8), 7.52 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)
160	ピリジン- 4-イル	-CHO	MS (ES) 606.0 (M+1); ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.17 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 5.56 (s, 2H)
161	フェニル	-CHO	MS (ES) 605.0 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 10.11 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62-7.10 (m, 11H), 5.48 (s, 2H)
162	ピラジン- 2-イル	-CHO	TLC R _f 0.54 (EtOAc); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 10.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 5.93 (s, 2H)

10

20

【0286】

一般の実施例 I

所望のアセタール(1当量)をアセトン/H₂O(4:1)に溶解し、p-トルエンスルホン酸(1当量)を加える。還流冷却器を取り付け、混合物を60℃で一晩加熱する。飽和NaHCO₃水溶液で中和し、EtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。

【0287】

または、圧力容器中、所望のアセタール(1当量)を酢酸/H₂O(2:1、0.1M)で希釈し、125℃で48時間加熱する。この混合物を濃縮し、残渣をEtOAcに溶解する。飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、次いで有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。

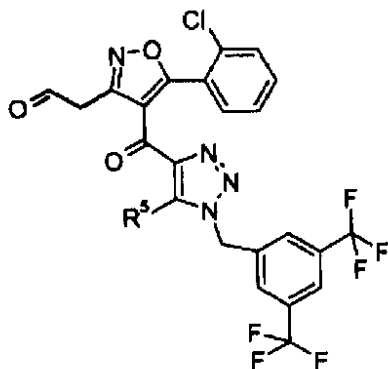
【0288】

上記の方法のうちの1つおよび適当な出発物質を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

30

40

【化 6 8】



10

【表 8 7】

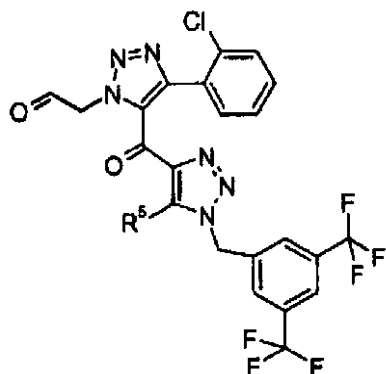
実施例 番号	R ⁵	物理データ
163	フェニル	MS (ES) 619.0 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.82 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59-7.19 (m, 10H), 5.45 (s, 2H), 4.10 (d, J = 1.3 Hz, 2H)
164	ピラジン-2- イル	MS (ES) 621.1 (M+1), TLC (50% EtOAc/ヘキサン x 3), R _f = 0.30.

20

【 0 2 8 9】

一般的実施例 I の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 6 9】



30

【表 8 8】

実施例 番号	R ⁵	物理データ
165	フェニル	MS (ES) 619.0 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.70 (s, 1H), 7.87-7.07 (m, 12H), 5.49 (s, 2H), 5.43 (s, 2H)
166	ピリジン-3- イル	TLC R _f 0.04 (75% EtOAc/ヘキサン), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.60 (s, 1H)はアルデヒドを示す
167	ピリジン-4- イル	TLC R _f 0.07 (75% EtOAc/ヘキサン), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.61 (s, 1H)はアルデヒドを示す
168	ピラジン-2- イル	TLC R _f 0.07 (50% EtOAc/ヘキサン), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 9.75 (s, 1H)はアルデヒドを示す

40

【 0 2 9 0】

一般的実施例 J

適当なアルコール(1.0当量)をジクロロメタンに混合し、Dess - Martinペルヨージ

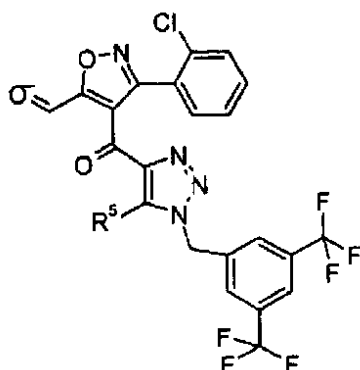
50

ナン(2.0当量)を加え、混合物を室温で攪拌する。1時間後、真空下で濃縮し、残渣をエーテルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。

【0291】

一般的実施例Jの方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化70】



10

【表89】

20

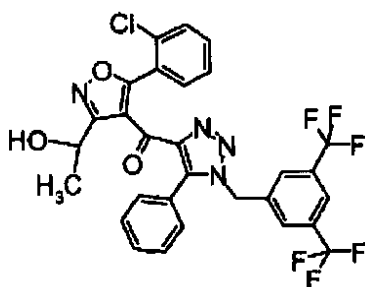
実施例 番号	R ⁵	物理データ
169	モルホリノ	MS (ES) 614.1 (M+1); TLC (50% エーテル/ヘキサン): R _f =0.1
170	フェニル	MS (ES) 605.0 (M+1); TLC (33% EtOAc/ヘキサン): R _f =0.1

【0292】

実施例171 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-(1-ヒドロキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン

30

【化71】



40

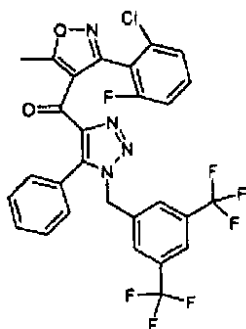
4-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル]-5-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルバルデヒド(75mg, 0.12mmol)のTHF(0.6mL)溶液に、窒素下、-78℃で、メチルマグネシウムブロミド(120μL, Et₂O中3.0M)を加える。反応物を0℃に温め、2時間攪拌し、次いで反応物をNH₄Cl(1mL)の飽和溶液でクエンチする。混合物をCH₂Cl₂(1mL)で希釈し、H₂O(1mL)およびブライン(1mL)で洗浄する。有機層をVarian ChemElute(登録商標)乾燥カートリッジを通し、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(10:1 Hex/EtOAc~2:1 Hex/EtOAcの勾配を使用)により精製して、標記化合物(4.3mg, 6%)を得る。MS/ES(M+1)=620.9。

50

【 0 2 9 3 】

実施例 1 7 2 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【 化 7 2 】



10

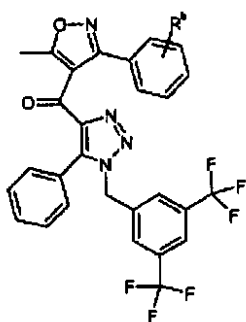
3 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - カルボニル・クロリド (1 8 7 mg、 0 . 6 8 1 mmol) および 1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 4 - (トリ - n - ブチルスタンナニル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール (3 0 0 mg、 0 . 4 5 4 mmol) の混合物を、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3 2 mg) の存在下、脱気した 1 , 4 - ジオキサン (3 . 0 mL) 中、 8 0 ° で加熱する。 1 8 時間後、真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物 (収率 5 0 %) を淡黄色の泡状物として得る。MS (ES) 609.0 ($\text{M}^+ + 1$) ; TLC $R_f = 0.1$ (6 % ヘキサン中アセトン) 。

20

【 0 2 9 4 】

実施例 1 7 2 と類似の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【 化 7 3 】



30

【 表 9 0 】

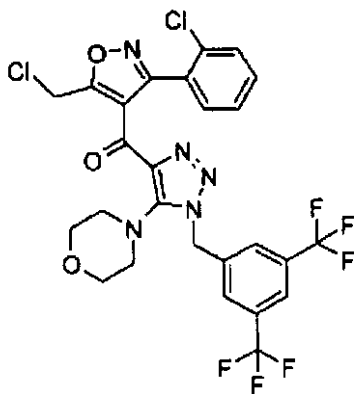
実施例番号	R ^b	物理データ
173	2-クロロ	MS (ES) 591.0 ($\text{M}^+ + 1$); TLC $R_f = 0.1$ (10% アセトン/ヘキサン)
174	2,6-ジクロロ	MS (ES) 625.0 ($\text{M}^+ + 1$); TLC $R_f = 0.1$ (6% アセトン/ヘキサン)

40

【 0 2 9 5 】

実施例 1 7 5 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - クロロメチル - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 7 4】



10

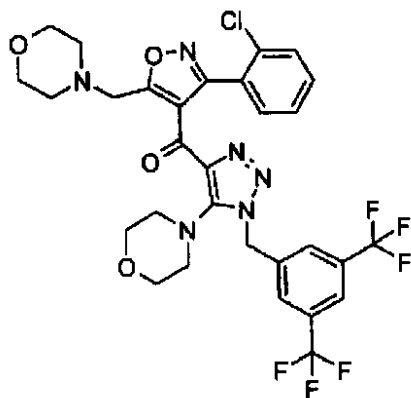
N, N - ジメチルアミノピリジン (119 mg、0.974 mmol)、p - トルエンスルホニル・クロリド (465 mg、2.44 mmol) およびトリエチルアミンを、[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (1.0 g、1.62 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) および THF (5.0 mL) 氷冷溶液に加える。この混合物を室温に温める。1 時間後、真空下で濃縮する。混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (3 × 40 mL) で洗浄する。乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物 (収率 59%) を茶色油状物として得る。MS(ES) 634.1 (M⁺ + 1); TLC R_f = 0.5 (ヘキサン中 EtOAc 50%)。

20

【0296】

実施例 176 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - モルホリン - 4 - イルメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 7 5】



30

[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - クロロメチル - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (100 mg、0.158 mmol)、トリエチルアミン (80 mg、0.790 mL) およびモルホリン (0.79 mL) の混合物を 50 °C で 18 時間加熱する。室温に冷却し、この混合物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、水 (4 × 40 mL) で洗浄する。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物 (収率 93%) を茶色油状物として得る。MS(ES) 685.2 (M⁺ + 1); TLC R_f = 0.1 (ヘキサン中 EtOAc 75%)。

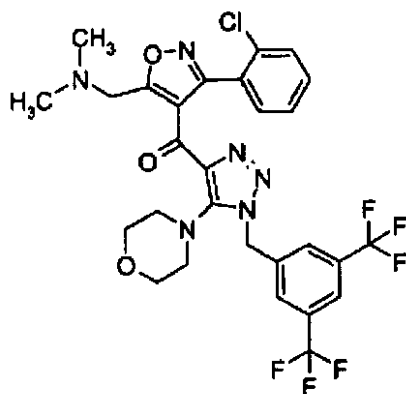
40

【0297】

実施例 177 [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル)

50

- 5 - ジメチルアミノメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン
【化 7 6】



10

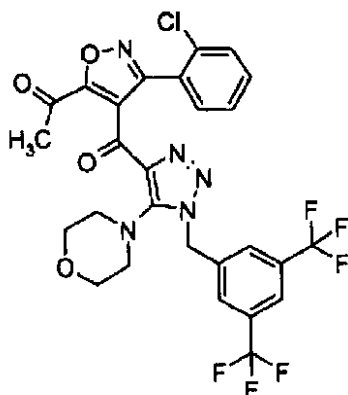
実施例 1 7 6 と同様の方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。
MS(ES) 643.2($M^+ + 1$); TLC $R_f = 0.1$ (ヘキサン中EtOAc75%)。

【 0 2 9 8】

実施例 1 7 8 1 - [4 - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - モルホリン - 4 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - エタノン

【化 7 7】

20



30

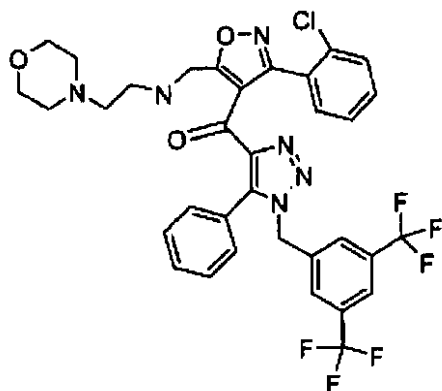
Dess - Martinペルヨージナン(27.0mg、0.064mmol)を[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-モルホリン-4-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-ヒドロキシ-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン(20.0mg、0.032mmol)の溶液に加える。室温で1時間攪拌し、次いで真空下で濃縮し、残渣をエーテルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物(収率99%)を茶色油状物として得る。MS(ES) 628.1($M^+ + 1$); TLC $R_f = 0.1$ (ヘキサン中EtOAc50%)

40

【 0 2 9 9】

実施例 1 7 9 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - { 3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - [(2 - モルホリン - 4 - イル - エチルアミノ) - メチル] - イソオキサゾール - 4 - イル } - メタノン

【化 7 8】



10

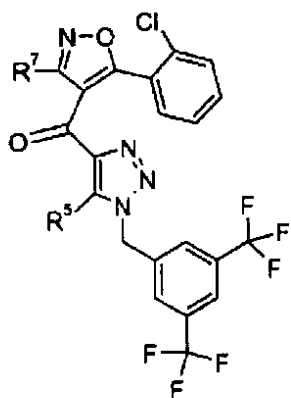
4 - (2 - アミノエチル) - モルホリン (129 mg、0.992 mmol) を 4 - [1 - (3,5 -
 ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1H - [1,2,3] トリアゾール
 - 4 - カルボニル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 5 - カルバルデ
 ヒド (150 mg、0.248 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン (2.5 mL) 溶液に加える。次い
 で $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (157 mg、0.744 mmol) を加え、混合物を室温で攪拌する。3
 時間後、反応物を水でクエンチし、 EtOAc (2 × 50 mL) で抽出する。有機層を MgSO_4
 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフ
 ィーにより精製して、標記化合物 (収率 61%) を茶色油状物として得る。MS(ES) 720.1 (M^+
 + 1); TLC R_f = 0.1 (EtOAc)。

20

【 0 3 0 0 】

実施例 179 と類似の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 7 9】



30

【表 9 1】

実施例 番号	R ²	R ¹	物理データ
180	フェニル	イソプロピル- アミノ-メチル	MS (ES) 648.0 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.74 (s, 1H), 7.63-7.10 (m, 11H), 5.36 (s, 2 H), 3.98 (s, 2H), 2.73 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 6H)
181	フェニル	モルホリノ-メ チル	MS (ES) 676.0 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.72-7.22 (m, 11H), 5.53 (s, 2 H), 3.88 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.43 (m, 4H)
182	フェニル	ジメチル-アミ ノ-メチル	MS (ES) 634.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.73 (s, 1H), 7.63-7.05 (m, 11H), 5.44 (s, 2 H), 3.69 (s, 2H), 2.06 (s, 6H)
183	フェニル	ジエチル-アミ ノ-メチル	MS (ES) 662.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.72-7.22 (m, 11H), 5.54 (s, 2 H), 3.88 (s, 2H), 2.40 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 6H)
184	フェニル	ピロリジン-1- イル-メチル	MS (ES) 660.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.73 (s, 1H), 7.62-7.11 (m, 11H), 5.45 (s, 2 H), 3.88 (s, 2H), 2.36 (br s, 4H), 1.53 (br s, 4H)
185	フェニル	2-(ジエチル- アミノ)-エチ ル	MS (ES) 676.2 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.74-6.96 (m, 9H), 5.43 (s, 2 H), 3.93 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 (qd, J = 7.2, 2.0 Hz, 4H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 6H)
186	フェニル	2-(イソプロピ ル-アミノ)-エ チル	MS (ES) 662.2 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.14 (m, 10H), 5.45 (s, 2 H), 3.17 (app t, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
187	フェニル	2-(モルホリ ノ)-エチル	MS (ES) 690.2 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.60-7.16 (m, 10H), 5.44 (s, 2 H), 3.62 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.13 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (ap t, J = 4.5 Hz, 4H)
188	フェニル	2-(ジメチル- アミノ)-エチ ル	MS (ES) 648.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.45-6.85 (m, 11H), 5.39 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.14 (s, 6H)
189	フェニル	2-(ピロリジ ン-1-イル)-エ チル	MS (ES) 674.1 (M+1), ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.40-6.85 (m, 11H), 5.34 (s, 2 H), 3.82 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.85 (m, 4H)
190	フェニル	メチルアミノ- メチル	MS/ES(M+1):620.0; R _f = 0.38 (10:1 CHCl ₃ /MeOH)
191	フェニル	エチルアミノ- メチル	MS/ES(M+1):634.1; R _f = 0.39 (10:1 CHCl ₃ /MeOH)
192	メチル	ピロリジン-1- イル-メチル	LC/MS (ES) 598.0 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 (m, 4H), 1.58 (m, 4H)

10

20

30

【表 9 2】

193	メチル	モルホリノ-メチル	LC/MS (ES) 614.0 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.38 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (m, 4H)
194	モルホリノ	モルホリノ-メチル	MS (ES+) 685.1 (M+1), MS (ES-) 683.1 (M-1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.38 (m, 4H)
195	モルホリノ	ピロリジン-1-イル-メチル	MS (ES+) 669.1 (M+1), MS (ES-) 667.1 (M-1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 1.65 (m, 4H)
196	モルホリノ	ジメチル-アミノ-メチル	MS (ES+) 643.0 (M+1), MS (ES-) 641.1 (M-1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.72 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.06 (s, 6H)
197	ピリジン-3-イル	モルホリノ-メチル	精密質量 676.5; MS (ESI) <i>m/z</i> 677.5 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2.41-2.43 (t, 4H, <i>J</i> = 4.62 Hz), 3.44-3.46 (t, 4H, <i>J</i> = 4.44 Hz), 3.86 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.26-7.44 (m, 6H), 7.58 (dt, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.77-8.78 (dd, 1H)
198	ピリジン-4-イル	モルホリノ-メチル	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 2.41 (br s, 4H), 3.49 (br s, 4H), 3.91 (br s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.12 Hz, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.78 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.77 (m, 2H); MS (ESI) <i>m/z</i> 677.3(M+1)

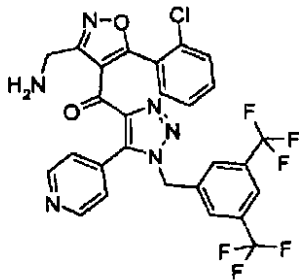
10

20

【0301】

実施例 199 [3 - アミノメチル - 5 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1H[1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 80】



30

[1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン (0.30 g, 0.49 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.13 mL, 0.59 mmol)、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン (0.09 mL, 0.59 mmole) を THF (2 mL) 中で混合し、室温で一晩攪拌する。固体を濾去し、濾液を濃縮する。粗生成物を THF (2 mL) 中に溶解し、トリフェニルホスフィン (0.16 g, 0.59 mmole) および 2、3 滴の水を加える。混合物を一晩攪拌する。得られたアミンを、シリカゲルショートカラム (EtOAc、EtOAc 中 2% MeOH、EtOAc 中 5% MeOH / 2% NH₄OH 水溶液で勾配溶離)、SCX カラム (MeOH / CH₂Cl₂ 1 : 1、次いで MeOH 中 3.5 M NH₃ で溶離) および再びシリカゲルショートカラム (EtOAc、EtOAc 中 5% MeOH / 2% NH₄OH 水溶液で勾配溶離) に順に通して、黄色油状物 (0.14 g, 47%) を得る。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.07 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.42 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.62 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.81 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 607.1

40

50

(M + 1)。

【 0 3 0 2 】

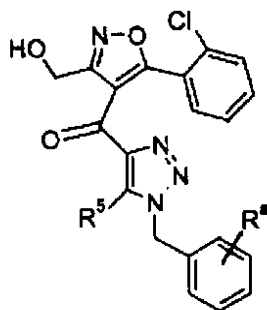
一般的実施例 K

適当なアルキン (1 当量) のトルエン (0.25 M) 溶液に、所望のアジド (2 当量) を加える。密閉試験管中、この反応物を 120 で 18 時間加熱する。この溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を得る。

【 0 3 0 3 】

一般的実施例 K の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【 化 8 1 】



【 表 9 3 】

実施例 番号	R ^a	R ^b	物理データ
200	3,5-ジクロロ	イソプロ ピル	R _f = 0.12 (2:1 Hex/EtOAc) MS (ES) 505.0 (M+1)
201	3,5-ジメチル	イソプロ ピル	R _f = 0.19 (2:1 Hex/EtOAc) MS (ES) 465.1 (M+1)
202	3,5-ジクロロ	メチル	R _f = 0.11 (2:1 Hex/EtOAc) MS (ES) 477.0 (M+1)
203	3,5-ジメチル	メチル	R _f = 0.14 (2:1 Hex/EtOAc) MS (ES) 437.1 (M+1)
204	3-フルオロ-5- トリフルオロ メチル	メチル	R _f = 0.11 (2:1 Hex/EtOAc) MS (ES) 495.0 (M+1)
205	3,5-ビス-トリ フルオロメチ ル	イソプロ ピル	R _f = 0.53 (2:1 Hex/EtOAc) MS (ES) 573.0 (M+1)
206	3-フルオロ-5- トリフルオロ メチル	イソプロ ピル	R _f = 0.11 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 523.0 (M+1)

【 表 9 4 】

207	2-フルオロ-5- トリフルオロ メチル	イソプロ ピル	R _f = 0.18 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 523.0 (M+1)
208	4-フルオロ-3- トリフルオロ メチル	イソプロ ピル	R _f = 0.08 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 523.0 (M+1)
209	3,5-ジメチル	メチル	R _f = 0.14 2:1 Hex/EtOAc. MS (ES) 437.1 (M+1)

【 0 3 0 4 】

実施例 210 [1 - (3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン -

10

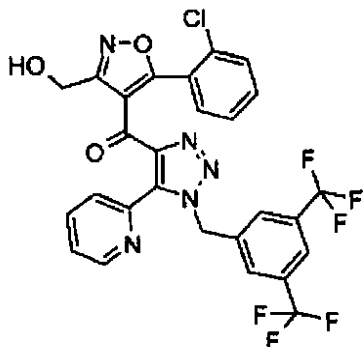
20

30

40

50

2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - ヒドロキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノン
【化 8 2】



10

1 - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イル オキシメチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 2 - イル - プロピノン (0 . 2 7 g、0 . 6 4 mmol) をトルエン (1 0 . 0 mL) に溶解し、1 - アジドメチル - 3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンゼン (0 . 2 6 g、0 . 9 5 mmol) を加え、1 1 0 に加熱する。1 8 時間後、反応混合物を濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 E t O A c 1 5 % ~ 4 0 % の直線勾配を使用) により精製して、[1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 3 - シクロヘキシルオキシメチル - イソオキサゾール - 4 - イル] - メタノンを得る。この物質をメタノール (1 5 . 0 mL) に溶解し、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 0 9 g、0 . 4 8 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌する。反応混合物を 1 N N a O H で希釈し、E t O A c で抽出する。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 E t O A c 5 0 % ~ 7 0 % の直線勾配を使用) により精製して標記化合物 (0 . 1 1 g、4 6 %) を得る。MS [ES] 607.1 (M) ⁺。 ¹ H NMR (400 MHz, CHCl₃) 8.79 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 7.88 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.30 (dt, 1H, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.17 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.87 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.92 (br s, 1H)。

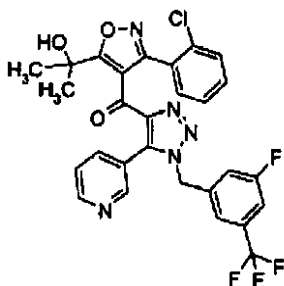
20

30

【 0 3 0 5 】

実施例 2 1 1 [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - [1 - (3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - メタノン

【化 8 3】



40

1 0 mL スクリューキャップ試験管中で、1 - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 5 - (1 - メチル - 1 - トリメチルシラニルオキシ - エチル) - イソオキサゾール - 4 - イル] - 3 - ピリジン - 3 - イル - プロピノン (6 0 mg、0 . 1 3 7 mmol) をトルエン (1 mL) に溶解し、1 - アジドメチル - 3 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゼン (6 0 mg、0 . 2 7 3 mmol、2 当量) を加える。試験管を密閉し、蓄熱ヒーター中で 1 2 0 に温める。2 4 時間後、室温に冷却し、T B A F (T H F 中 1 M 溶液を 0 . 2 5 mL、0 . 2 5 mmol、1 . 8 当

50

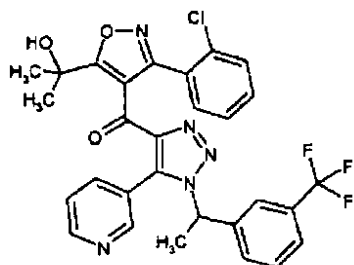
量)を加える。1時間後、混合物を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 3:1~1:2勾配)により精製して26mg(33%)の標記化合物を固体として得る。融点:180; TLC: R_f = 0.38(ヘキサン/EtOAc 1:2); MS(ES) 586.1(M+1), 568.1 [(M-OH)+]。

【0306】

実施例212 [3-(2-クロロ-フェニル)-5-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-イソオキサゾール-4-イル]-{5-ピリジン-3-イル-1-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル}-メタノン

【化84】

10



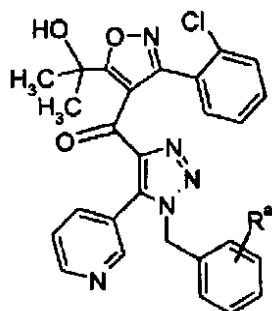
実施例211と同様の方法により、適当な出発物質を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。TLC: R_f = 0.27(ヘキサン/EtOAc 1:2); MS(ES) 582.1(M+1), 564.1 [(M-OH)+]。

20

【0307】

実施例211と類似の方法を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化85】



30

【表 9 5】

実施例 番号	R ^a	物理データ
213	3,5-ジクロロ	融点 187 °C; TLC: R _f = 0.35 (1:2 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 568.1 (M+1), 550.0 [(M-OH) ⁺]
214	3,5-ジメチル	TLC: R _f = 0.52 (1:2 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 528.2 (M+1), 510.2 [(M-OH) ⁺]
215	2-メトキシ- 5-トリフル オロ-メトキシ	TLC: R _f = 0.23 (1:2 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 614.1 (M+1), 596.1 [(M-OH) ⁺]
216	3-トリフル オロ-メチル	融点 161 °C; TLC: R _f = 0.24 (1:2 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 568.1 (M+1), 550.1 [(M-OH) ⁺]
217	3,5-ジフルオ ロ	融点 136 °C; TLC: R _f = 0.40 (1:2 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 536.1 (M+1), 518.1 [(M-OH) ⁺]
218	3-トリフル オロ-メトキシ	融点 133 °C; TLC: R _f = 0.37 (1:2 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 584.1 (M+1), 566.1 [(M-OH) ⁺]
219	2-フルオロ- 5-トリフル オロ-メチル	TLC: R _f = 0.44 (1:2 ヘキサン/EtOAc); MS(ES) 586.1 (M+1), 568.1 [(M-OH) ⁺]

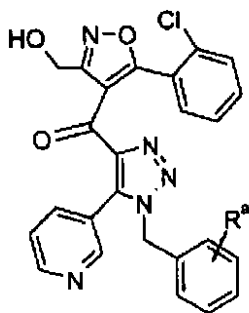
10

20

【 0 3 0 8 】

実施例 2 1 1 と類似の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 8 6】



30

【表 9 6】

実施例 番号	R ^a	物理データ
220	3-フルオロ-5-トリフルオロメチル	MS (ES) 557.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキサン)
221	2-フルオロ-5-トリフルオロメチル	MS (ES) 557.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキサン)
222	4-フルオロ-3-トリフルオロメチル	MS (ES) 557.0 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキサン)
223	3-トリフルオロメトキシ	MS (ES) 555.8 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.1 (50% EtOAc/ヘキサン)
224	3,4-ジフルオロ	MS (ES) 508.1, 510.1 (M ⁺ +1); TLC R _f = 0.11 (50% EtOAc/CH ₂ Cl ₂)

10

【 0 3 0 9 】

一般的実施例 L

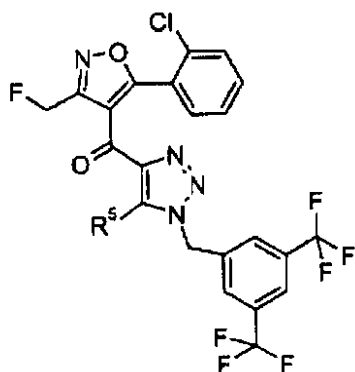
(ジエチルアミノ)スルフル・トリフルオリド(1当量)を、所望のアルコール(1当量)のジクロロメタン(0.05 M)溶液に - 7 8 で加える。 - 7 8 で10分間攪拌し、30分～3時間、室温に温める。反応混合物を水で処理し、ジクロロメタンで抽出する。有機相をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc 50%～70%の直線勾配を使用)により精製して標記化合物を得る。

20

【 0 3 1 0 】

一般的実施例 Lの方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 8 7】



30

【表 9 7】

実施例 番号	R ^b	物理データ
225	4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル	MS (ES) 659.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H, J = 7.8, 1.0 Hz), 5.71 (d, 2H, J = 46.5 Hz), 5.45 (s, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (s, 1H, J = 6.5 Hz), 2.54 (m, 4H), 1.03 (d, 6H, J = 6.5 Hz)
226	ピリジン-3-イル	MS (ES) 610.1 (M+H)
227	ピリジン-4-イル	MS (ES) 610.1 (M+H)

40

【 0 3 1 1 】

50

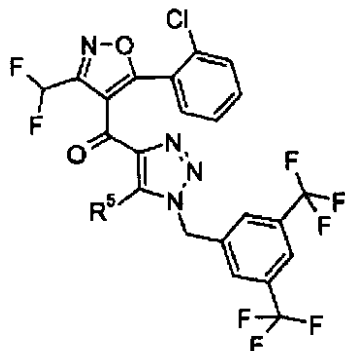
一般の実施例 M

[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]スルフル・トリフルオリド(2.5当量)を適当なカルバルデヒド(1当量)のジクロロメタン(0.1M)溶液に加え、室温で4時間攪拌する。水で希釈し、EtOAcで抽出する(2×)。EtOAc抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中EtOAc 60%~90%の直線勾配を使用)により精製して生成物を得る。

【0312】

一般の実施例 M の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化88】



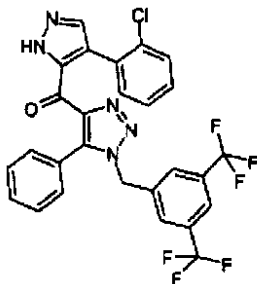
【表98】

実施例 番号	R ⁵	物理データ
228	ピリジン-4-イル	MS (ES ⁺) 628.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 8.80 (br s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H, J = 7.5, 2.0 Hz), 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.19 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J = 53.3 Hz), 5.49 (s, 2H)
229	ピリジン-3-イル	MS [ES] 628.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 8.78 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 8.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H, J = 6.9, 2.4 Hz), 7.73 (dd, 1H, J = 6.9, 2.4 Hz), 7.60 (dt, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.29 (dd, 1H, J = 7.5, 2.4 Hz), 7.08 (t, 1H, J = 53.3 Hz), 5.51 (s, 2H)

【0313】

実施例 230 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[4-(2-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノン

【化89】



1-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-3-(2-クロロ-フェニル)-プロピノン(48mg、0.090mmol)をTHF/エーテル(50/50混合物の1.0mL)に溶解し、トリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2.0モル溶液を50.0μL、0.099mmol)を加える。密閉試験管中、室温で混合物を攪拌する。48時間後、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカ

10

20

30

40

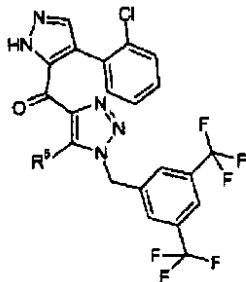
50

ゲル、ヘキサン/EtOAc 勾配)により精製して、25.0 mgの透明無色液体を得る。精密質量: 575.1; MS(ascpi): m/z = 576.0(M+1), 574.0(M-1); ^1H NMR(250 MHz, ピリジン添加 CDCl_3) 8.97(s, 0.5H), 7.69(s, 1H), 7.40-7.00(m, 12.5H), 5.46(s, 2H)。

【0314】

実施例230と同様の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化90】



10

【表99】

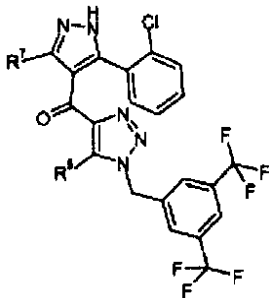
実施例番号	R ⁵	物理データ
231	ピリジン-3-イル	精密質量 576.09; MS (ESI) m/z 575.2 (M-1) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.62 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.5 (d, 1H, J = 1.36 Hz), 8.72 (dd, 1H, J = 4.80, 1.67 Hz)
232	ピリジン-4-イル	MS (ES) 577.1, 579.1 (M^+ +1) R_f = 0.13 (66.6% EtOAc/Hex)
233	メチル	MS [ES] 514.1 (M +H) ⁺ , 512.1 (M -H) ⁻ . ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 13.35 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br s, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)

20

【0315】

実施例230と同様の方法により、以下の化合物を製造することができる。

【化91】



30

【表 100】

実施例 番号	R ⁵	R ¹	物理データ
234	ピリジン-3- イル	水素	精密質量 575.1: MS (aspci): m/z = 576.1 (M+1), 574.1 (M-1); ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.02 (s, 2H)
235	フェニル	エトキシ- カルボニ ル	精密質量 648.1: MS (aspci): m/z = 648.1 (M+1), 646.0 (M-1); ¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.35-7.15 (m, 6H), 5.58 (s, 2H), 4.25 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 6.3 Hz, 3H)
236	ピリジン-4- イル	水素	MS (ES) 577.1, 579.1 (M ⁺ +1) R _f = 0.23 (66.6% EtOAc/Hex)
237	メチル	水素	MS [ES] 514.1 (M+H) ⁺ , 512.1 (M-H) ⁻ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 11.86 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 5.62 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)

10

【0316】

一般的実施例 N

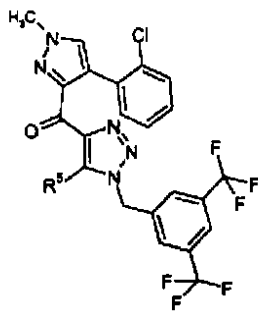
所望のピラゾールを THF (10 mL) に溶解し、N₂ 下、氷浴中で冷却する。BuLi (ヘキサン中 1.6 M、0.50 mL) を加え、1 時間攪拌し、次いでヨードメタンを加え、混合物を室温に温めながら、一晩攪拌する。反応物を水でクエンチし、EtOAc で抽出する。合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (Hex / EtOAc 勾配) により精製する。

20

【0317】

一般的実施例 N の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 92】



30

【表 101】

実施例 番号	R ⁵	物理データ
238	ピリジン-4-イル	MS (ES) 591.1, 593.1 (M ⁺ +1) R _f = 0.06 (66.6% EtOAc/Hex)
239	ピリジン-3-イル	MS (ES) 591.1, 593.2 (M ⁺ +1) R _f = 0.06 (66.6% EtOAc/Hex)
240	メチル	LC/MS [ES] 528.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)
241	ジメチル-アミノ	MS [ES] 556.9 (M+1) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.71 (s, 6H)
242	モルホリノ	MS [ES] 599.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 2.99 (m, 4H)
243	チオ-モルホリン-1,1-ジオキシド	MS [ES] 647.0 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.17 (m, 4H)

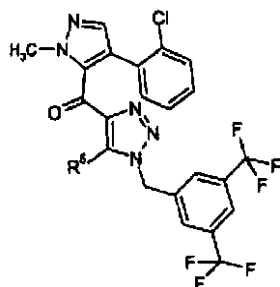
10

【0318】

一般的実施例 N の方法により、以下の化合物を製造することができる。

20

【化 93】



【表 102】

実施例 番号	R ⁵	物理データ
244	メチル	MS [ES] 528.0, (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.15 (dt, 1H, J = 6.9, 2.0 Hz), 7.00-7.09 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)
245	ジメチル-アミノ	MS [ES] 556.9 (M) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.10 (dd, 1H, J = 7.2, 1.5 Hz), 7.05 (dd, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.95 (dt, 1H, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.37 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 2.78 (s, 6H)

40

【表 103】

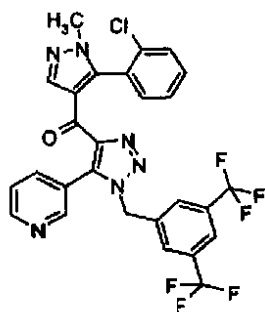
246	モルホリノ	MS [ES] 599.1 (M+H) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.10 (dt, 1H, J = 7.4, 1.4 Hz), 7.02 (dd, 1H, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.96 (dt, 1H, J = 7.4, 1.4 Hz), 5.39 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.04 (m, 4H)
247	チオ-モルホリン-1,1-ジオキシド	MS [ES] 647.0 (M+H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.57 (m, 4H), 3.17 (m, 4H)

50

【 0 3 1 9 】

実施例 2 4 8 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - メタノン

【 化 9 4 】



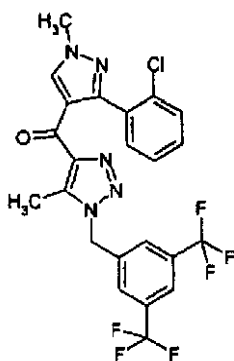
10

一般的実施例 N の方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。MS(E S) 591.1, 593.1($M^{+}+1$)。R_f = 0.30(66.6% EtOAc/Hex)。

【 0 3 2 0 】

実施例 2 4 9 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [3 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - メタノン

【 化 9 5 】



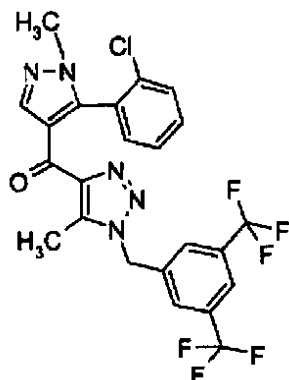
30

一般的実施例 N の方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。MS [ES] 528.1($M+H$)⁺, 526.1($M-H$)⁻。¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 8.98(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.68(s, 2H), 7.45(m, 2H), 7.40(m, 2H), 5.61(s, 2H), 4.04(s, 3H), 2.49(s, 3H)。

【 0 3 2 1 】

実施例 2 5 0 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - [5 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - メタノン

【 化 9 6 】



40

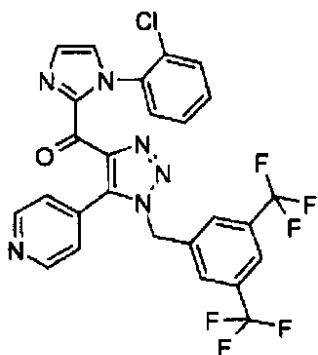
50

一般的実施例Nの方法を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。MS [ES] 528.1(M+H)⁺, 526.1(M-H)⁻; ¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 8.91(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.67(s, 2H), 7.53(dd, 1H, J = 8.3, 1.5 Hz), 7.32-7.55(m, 3H), 5.62(s, 2H), 3.69(s, 3H), 2.49(s, 3H)。

【0322】

実施例251 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[1-(2-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-メタノン

【化97】



10

BuLi(0.80 mL、1.28 mmol)を1-(2-クロロ-フェニル)-1H-イミダゾール(200 mg、1.12 mmol)のTHF(3 mL)溶液に加える。THFで20分間攪拌し、次いで1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-ピリジン-3-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボン酸・メトキシ-メチル-アミド(261 mg、0.57 mmol)のTHF(2 mL)溶液をカニューレで加える。得られた溶液をTHFで10分間攪拌し、次いで室温に温めて2時間攪拌する。1 N HCl(1.3 mL)を加え、30分間攪拌する。反応物をEtOAc(50 mL)で希釈し、水(20 mL)、飽和NaHCO₃(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄する。有機溶液を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 20%~80%)により精製して茶色固体を得る。冷エーテルでトリチュレートして標記化合物を細かい白色粉末として得る。MS [ES] 577.2(M+H)⁺。 ¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 8.68(dd, 1H, J = 1.4, 4.8 Hz), 8.48(d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.81(s, 1H), 7.48(m, 3H), 7.46(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.34(m, 4H), 7.17(m, 1H), 5.60(s, 2H)。

20

30

【0323】

一般的実施例O

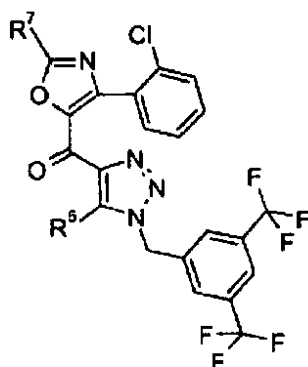
削状Mg(1.2当量)およびヨウ素の小結晶を、新たに蒸留したTHF(0.2 M)中の5-プロモ-オキサゾール(1当量)の溶液に加える。混合物を還流しながら1.5時間攪拌し、次いで室温に冷却する。カニューレを通して、適当なメトキシ-メチル-アミド(0.8当量)のTHF(0.2 M)溶液を加える。この溶液を還流しながら30分間攪拌し、次いで室温に冷却し、1時間攪拌する。溶液を水で希釈し、1 N HClで中和し、EtOAcで抽出する。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。この粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。

40

【0324】

一般的実施例Oの方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 9 8】



10

【表 1 0 4】

実施例 番号	R ²	R ¹	物理データ
252	ピリジン-3- イル	メチル	MS (ES+) 592.0 (M+1), MS (ES-) 590.1 (M-1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (dd, 1H, J = 1.5, 4.9 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.58 (dt, 1H, J = 1.7, 7.8 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 2.0, 6.8 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 5.0, 7.9 Hz), 7.31 (dt, 1H, J = 2.4, 6.8 Hz), 7.26 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)
253	ピリジン-3- イル	イソプロ ピル	MS (ES+) 620.1 (M+1), MS (ES-) 618.2 (M-1) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 4.9, 7.8 Hz), 7.32 (dt, 1H, J = 2.0, 7.3 Hz), 7.24 (m, 2H), 3.23 (七重線, 1H, J = 6.8 Hz), 1.44 (d, 6H, J = 6.8 Hz)
254	ピリジン-3- イル	シクロブ ロピル	MS (ES+) 618.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (dd, 1H, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.50 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.60 (dt, 1H, J = 1.7, 7.8 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.41 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 7.9, 5.0 Hz), 7.22-7.33 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 4H)
255	ピリジン-4- イル	シクロブ ロピル	MS (ES+) 618.1 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H, J = 7.8, 1.9 Hz), 7.43 (s, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.17-1.31 (m, 4H)

20

30

【 0 3 2 5】

一般的実施例 P

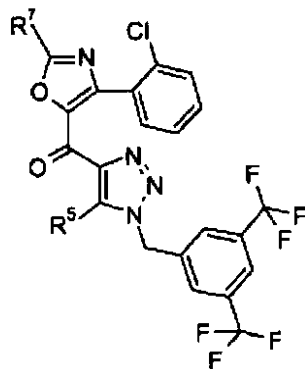
MnO₂ (5 ~ 10 当量)を適当なアルコール(1 当量)のCH₂Cl₂またはトルエン(~ 0.1 M)の溶液に加え、この混合物を室温で攪拌する(必要ならば、反応物を加熱してもよい)。反応が完了したら、この混合物をCelite(登録商標)で濾過し、濾液を濃縮する。粗物質をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。

40

【 0 3 2 6】

一般的実施例 P の方法により、以下の化合物を製造および単離することができる。

【化 9 9】



10

【表 1 0 5】

実施例 番号	R ⁵	R ⁷	物理データ
256	ピリジン-4- イル	メチル	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.73 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.9, 7.8 Hz), 7.44 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H, J = 5.0, 7.9 Hz), 7.30 (dt, 1H, J = 2.0, 6.9 Hz), 7.27 (dd, 1H, J = 1.5, 7.4 Hz), 7.23 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)
257	クロロ	イソプロ ピル	MS (ES+) 577.0 (M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.27 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 3.28 (七重線, 1H, J = 6.8 Hz), 1.47 (d, 6H, J = 6.8 Hz)
258	クロロ	シクロブ ロピル	MS (ES+) 575.1 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.23 (m, 2H)
259	クロロ	メチル	MS (ES+) 549.0 (M+1) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 1.9, 5.8 Hz), 7.28 (m, 3H), 5.62 (s, 2H), 2.68 (s, 3H)

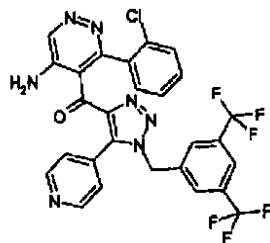
20

【 0 3 2 7】

実施例 260 [5 - アミノ - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - イル] - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - メタノン

30

【化 1 0 0】



40

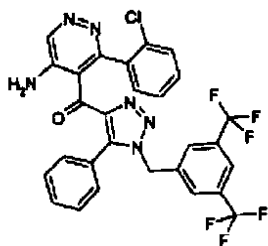
3 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - ピリジン - 4 - イル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イル] - 4 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール [3, 4 - d] ピリダジン (100 mg, 0.166 mmol) に、8.0 ml のアセトニトリルおよび 170 μL の水を加え、次いでモリブデンヘキサカルボニル (22 mg, 0.083 mmol) を加える。混合物を 80 に 4 時間加熱し、次いで室温に冷却する。この混合物を Celite (登録商標) (1 cm) およびシリカゲル (2 cm) のプラグを通して注ぐ。残渣を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/EtOAc 勾配) により精製して、42 mg の黄色固体を得る。精密質量 : 603.1 : MS (aspci) : m/z = 603.9 (M+1), m/z = 601.9 (M-1) ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.65-8.80 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 7

50

.31(s, 2H), 7.15-7.00(m, 2H), 6.96(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.87(br t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.12(br s, 2H), 5.21(ABq, $J=22.5, 7.5$ Hz, 2H)。

【 0 3 2 8 】

実施例 2 6 1 [5 - アミノ - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - ピリダジン - 4 - イル] - [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - メタノン
【 化 1 0 1 】



10

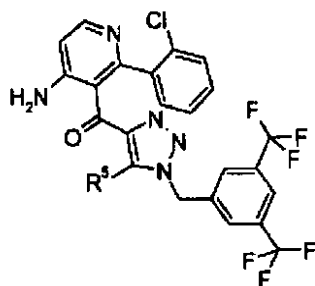
実施例 2 6 0 の方法により、適当な出発物質を用いて、標記化合物を製造および単離することができる。精密質量 : 602.9 : MS(aspici) : $m/z = 602.9 (M+1)$, $m/z = 601.0 (M-1)$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.61(m, 1H), 7.43(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.19-7.40(m, 3H), 7.09(s, 2H), 6.88-6.97(m, 2H), 6.83(m, 1H), 6.71(m, 1H), 6.11(br s, ~1H), 5.02-5.19(m, 2H)。

20

【 0 3 2 9 】

実施例 2 6 0 と類似の方法を用いて、以下の化合物を製造および単離することができる。

【 化 1 0 2 】



30

【 表 1 0 6 】

実施例 番号	R ³	物理データ
262	ピリジン-4- イル	精密質量 602.9; MS (aspici): $m/z = 602.9 (M+1)$, $m/z = 600.1 (M-1)$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (br s, 2H), 8.22 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.38 (dd, $J=7.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.04 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.91-7.00 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.54 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.24 (ABq, $J=21.6, 10.5$ Hz, 2H)
263	フェニル	精密質量 601.1; MS (aspici): $m/z = 601.9 (M+1)$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.10-6.90 (m, 4H), 6.76 (dt, $J=0.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.23 (app d, $J=7.8$ Hz, 2H)

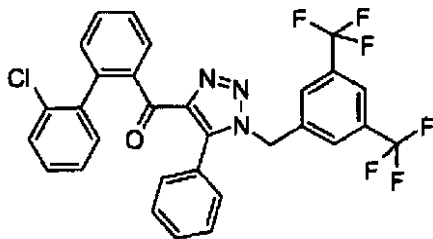
40

【 0 3 3 0 】

実施例 2 6 4 [1 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - イル] - (2' - クロロ - ビフェニル - 2 - イル) - メタノン

50

【化 1 0 3】



1 - [1 - (3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピノン(100 mg、0.188 mmol)をクロロベンゼン(1 mL)に溶解し、ピロン(19.8 mg、16.6 μ L、0.206 mmol)を加え、この混合物を130 で加熱する。24時間後、さらにピロン(19.8 mg、16.6 μ L、0.206 mmol)を加える。さらに24時間後、室温に冷却し、濃縮する。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 勾配)により精製して、88 mgの透明無色液体を得る。精密質量: 585.9: MS(ASPCI): m/z = 586.1(M+1); 1 H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.77-7.66(m, 3H), 7.25-7.6(m, 6H), 7.30(s, 2H), 7.05-7.20(m, 2H), 7.05-6.90(m, 3H), 5.31(s, 2H)。

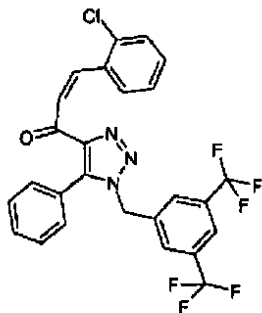
10

【0331】

実施例 265 1 - [1 - (3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロペノン

20

【化 1 0 4】



30

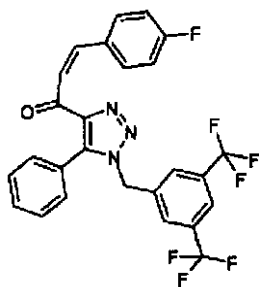
1 - [1 - (3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピノン(50 mg、0.0094 mmol)に15 mlのピリジンを加え、次いで5%パラジウム硫酸バリウム(6.2 mg)を加え; 60 psiの水素下、室温で3時間攪拌する。この混合物をCelite(登録商標)(1 cm)およびシリカゲル(2 cm)のプラグを通して注ぐ。ヘプタンを用いてピリジンを共沸除去することにより、無色透明の液体を1.0 mLに濃縮する。ラジアルクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 勾配)により精製して、所望の生成物を無色透明の液体(25 mg)として得る。精密質量: 535.9: MS(ASPCI): m/z = 536.0(M+1), 534.0(M-1); 1 H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.83(s, 1H), 7.64-7.40(m, 2H), 7.51(s, 2H), 7.38(m, 1H), 7.28(s, 3H), 7.24-7.10(m, 2H), 5.62(s, 1H), 5.55(d, J=3.0 Hz, 1H)。

40

【0332】

実施例 266 1 - [1 - (3,5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - フェニル) - プロペノン

【化 1 0 5】

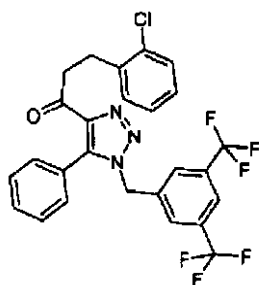


実施例 2 6 5 と同様の方法を、適当な出発物質と共に用いて、標記化合物を製造および単離することができる。精密質量：519.45：MS(aspici)：m/z = 520.1(M+1), 518.1(M+1)；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 7.74(s, 1H), 7.58(m, 1H), 7.55-7.35(m, 2H), 7.40(s, 2H), 7.19(s, 2H), 7.15(m, 1H), 7.03(appt, J = 12.0 Hz, 2H), 5.51(s, 2H)。

【 0 3 3 3】

実施例 2 6 7 1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロフェニル) - プロパン - 1 - オン

【化 1 0 6】

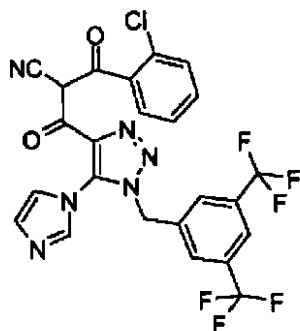


1 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 3 - (2 - クロロ - フェニル) - プロピノン(1.04 g、1.949 mmol)をTHF(36 mL)に溶解し、酸化白金(IV)(260 mg、1.15 mmol)を加え、60 psiの水素下、室温で48時間攪拌する。Celite(登録商標)(1 cm)およびシリカゲル(2 cm)のプラグで濾過する。濾液を濃縮し、残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン勾配)により精製して、所望の生成物を無色透明の液体(550 mg)として得る。精密質量：537.10：MS(aspici)：m/z = 540.0(M+1)；¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.32(s, 1H), 7.60-7.44(m, 2H), 7.47(s, 2H), 7.22-7.40(m, 3H), 7.33-7.10(m, 4H), 5.57(s, 2H), 3.52(t, J = 8.1 Hz, 6H), 3.14(t, J = 8.1 Hz, 2H)。

【 0 3 3 4】

実施例 2 6 8 3 - [1 - (3, 5 - ビス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - イミダゾール - 1 - イル - 1 H - [1, 2, 3]トリアゾール - 4 - イル] - 2 - (2 - クロロ - ベンゾイル) - 3 - オキソ - プロピオニトリル

【化 1 0 7】



10

20

30

40

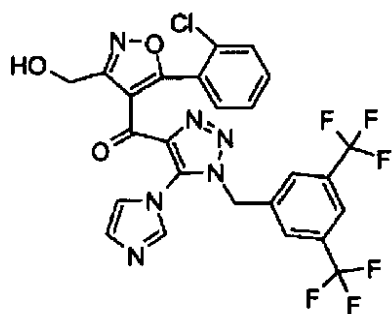
50

Dess-Martinペルヨージナン(1.5 g、3.54 mmol)を[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-イミダゾール-1-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン(0.7 g、1.17 mmol)のジクロロメタン(10.0 mL)溶液に加える。室温で4時間攪拌し、EtOAcで希釈し、2N NaOH、水およびブラインで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮する。粗物質をジクロロメタンから再結晶して、標記化合物(0.10 g、15%)を得る。MS [ES] 567.0(M+H)⁺, 565.0(M-H)⁻; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.04(s, 1H), 7.70(s, 2H), 7.69(s, 1H), 7.25(br s, 2H), 7.19(m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.98(m, 1H), 5.68(s, 2H)。

【0335】

10

実施例269 [1-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-5-イミダゾール-1-イル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシメチル-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン
【化108】



20

[1-(3,5-ビストリフルオロメチルベンジル)-5-クロロ-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-[5-(2-クロロフェニル)-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-イソオキサゾール-4-イル]-メタノン(25.0 g、0.039 mol)およびイミダゾール(10.5 g、0.154 mol)のDMSO(180 mL)溶液を90℃で24時間加熱する。この溶液を室温に冷却し、氷水(700 mL)に加え、15分間攪拌し、濾過する。塩化メチレン(400 mL)をこの湿潤塊に加え、分液漏斗に入れる。層を分離し、水性部分を塩化メチレン(200 mL)で抽出する。合わせた有機層を水(2×200 mL)で逆抽出し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾過し、濃縮して泡状物を得る。MeOH(250 mL)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(7.3 g、0.039 mol)を加え、室温で2時間攪拌する。MeOHを真空下で除去し、塩化メチレン(250 mL)、水(200 mL)および飽和重炭酸ナトリウム(50 mL)を加える。層を分離し、水層を塩化メチレン(100 mL)で抽出する。有機層を合わせ、水(200 mL)で逆抽出し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、酸-洗浄した炭素で処理し、Celite(登録商標)で濾過し、真空下で濃縮して油状物を得る。ジエチルエーテル(100 mL)を加え、1時間攪拌し、ヘプタン(100 mL)を20分間に加え、1時間攪拌し、濾過し、乾燥して粗標記化合物を得る。ジエチルエーテル(500 mL)、塩化メチレン(100 mL)およびMeOH(100 mL)を加え、溶液を濃縮し、ヘプタン(350 mL)を30分間に加え、2時間攪拌し、濾過し、乾燥することにより再結晶して、標記化合物を得る。融点: 148.8℃; MS [ES] 597.1(M+H)⁺, 595.1(M-H)⁻. ¹H NMR(400 MHz, CHCl₃) 7.91(s, 1H), 7.74(dd, 1H, J=7.6, 1.6 Hz) 7.70(br s, 1H), 7.45-7.49(m, 3H), 7.41(dt, 1H, J=7.6, 2.0 Hz), 7.34(br s, 1H), 7.21(dd, 1H, J=8.0, 1.2 Hz), 6.92(br s, 1H), 5.42(s, 2H), 4.83(m, 2H), 3.00(br s, 1H)。

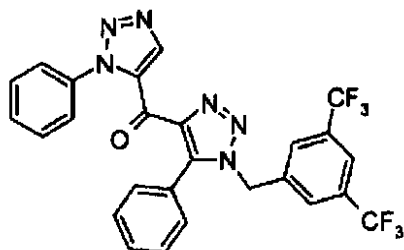
30

40

【0336】

実施例270 [1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-(3-フェニル-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-メタノン

【化 1 0 9】

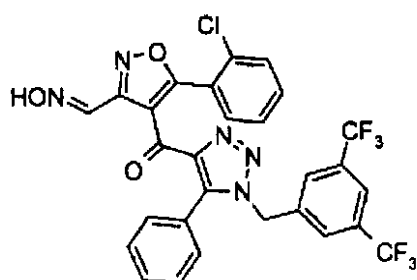


[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル]-(3-フェニル-5-トリメチルシラニル-3H-[1,2,3]トリアゾール-4-イル)-メタノン(0.050g、0.08mmol)のTHF(2mL)溶液に、t-ブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M溶液、1.2mL、1.2mmol)および酢酸(120μL、2.0mmol)を加え、65℃で加熱する。72時間後、加熱を止め、飽和NH₄Cl水溶液およびH₂Oでクエンチする。EtOAcで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン 0%~50%)により精製して標記化合物を得る。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 8.88(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.57-7.29(m, 10H), 7.09(m, 2H), 5.50(s, 2H)。

【 0 3 3 7 】

実施例 271 4-[1-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンジル)-5-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール-4-カルボニル]-5-(2-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルバルデヒド・オキシム

【化 1 1 0】



4 - [1 - (3 , 5 - ヒス - トリフルオロメチル - ベンジル) - 5 - フェニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール - 4 - カルボニル] - 5 - (2 - クロロ - フェニル) - イソオキサゾール - 3 - カルバルデヒド (0 . 0 7 6 g , 0 . 1 3 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) および MeOH (2 mL) 溶液に、酢酸ナトリウム三水和物 (0 . 0 3 4 g , 0 . 2 5 mmol) およびヒドロキシルアミン・ HCl (0 . 0 1 8 g , 0 . 2 5 mmol) を加え、室温で攪拌する。1 時間後、7 5 % 飽和 NH_4Cl 水溶液 (4 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄する。 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 1 0 % ~ 5 0 %) により精製して標記化合物を得る。MS (ES) 620 . 1 ($\text{M} + 1$) , ^1H NMR (300 MHz , CDCl_3) 8 . 34 (s , 1 H) , 7 . 83 (br s , 2 H) , 7 . 74 - 7 . 16 (m , 9 H) , 5 . 50 (s , 2 H) 。

【 0 3 3 8 】

本発明の化合物を単独で投与するか、または薬学的に許容し得る担体または賦形剤(それらの割合および性質は、選択される化合物の溶解性および化学的性質、選択される投与経路および通常の薬務により決定される)と組み合わせた医薬組成物の形態で投与することができる。本発明の化合物は、それ自体で有効であるが、安定性、結晶化の利便性、溶解性上昇などの目的のために製剤化してそれらの薬学的に許容し得る塩の形態で投与してもよい。

【 0 3 3 9 】

従って、本発明は式Ⅰの化合物および薬学的に許容し得る希釈剤を含む医薬組成物を提供する。

【0340】

式Ⅰの化合物を、様々な経路により投与することができる。本明細書中に記載した異常に罹患している患者の治療を実施するために、経口および非経口投与を含む、式Ⅰの化合物を有効量で生体利用可能にする任意の形態または様式で投与することができる。例えば式Ⅰの化合物を、経口、吸入または皮下、筋肉内、静脈内、経皮、鼻腔内、直腸、眼内、局所、舌下、口腔内または他の経路により投与することができる。本明細書中に記載した神経系および精神疾患の治療には、経口投与が通常好ましい。

【0341】

製剤を調製する当業者なら、選択化合物、治療すべき異常または状態、疾患または状態の段階および他の関連する環境の個々の特性に応じて、投与の適切な形態および様式を容易に選択することができる(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co.(1990))。

【0342】

薬学分野で周知の方法で医薬組成物を調製する。担体または賦形剤は、活性成分に対してビヒクル剤または媒体として作用し得る固体、半固体または液体の物質であってよい。適当な担体または賦形剤は当分野でよく知られている。医薬組成物を経口、吸入、非経口または局所的使用に適合させてもよく、錠剤、カプセル、エアゾル、吸入剤、座剤、溶液、懸濁液などの形態で患者に投与してもよい。

【0343】

本発明の化合物を、例えば不活性希釈剤もしくはカプセルと共に、または錠剤に打錠して、経口投与してもよい。経口治療的投与の目的で、本発明の化合物を賦形剤と組み合わせて、錠剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップ、カシェ、チューインガムなどの形態で用いてもよい。これら調製物は、本発明の化合物、活性成分を少なくとも4%含むべきであるが、具体的な形態に応じて異なるであろうし、その単位重量の4%~約70%の間にあるのが好都合であろう。組成物には、適当な用量が得られるであろう化合物量が存在する。本発明に従った好ましい組成物および調製物は、当業者により決定されるであろう。

【0344】

錠剤、丸剤、カプセル、トローチなどは1またはそれ以上の次の補助剤を含んでいてもよい：ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカントまたはゼラチンなどの結合剤；リン酸二カルシウム、デンプンまたはラクトースなどの賦形剤；アルギン酸、プリモゲル(Primogel)、コーンスターチなどの崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウムまたはステロテックス(Sterotex)などの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤；およびスクロース、アスパルテームまたはサッカリンなどの甘味剤、またはペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料などの香味剤を加えてもよい。投薬単位形態がカプセルである場合には、上記の型の物質に加えて、ポリエチレングリコールなどの液体の担体または脂肪油を含んでいてもよい。他の投薬単位形態は、投薬単位の物理的形態を修飾する他の様々な物質、例えばコーティングを含んでいてもよい。従って、錠剤または丸剤は、糖、セラックまたは他のコーティング剤でコーティングしてもよい。シロップは、本発明の化合物に加えて、甘味剤としてのスクロースおよびある種の保存剤、色素および着色剤および香味剤を含んでいてもよい。これらの様々な組成物の調製に用いられる物質は、薬学的に純粋で、使用量において非毒性でなければならない。

【0345】

経口治療的投与の目的で、本発明の化合物を溶液または懸濁液中に混合してもよい。これら調製物は、通常、本発明の化合物を少なくとも0.001%含むが、その重量の0.001~約90%の間で変化するのである。このような組成物中には、適当な用量が得られるであろう式Ⅰの化合物量が存在する。また、これら溶液または懸濁液は、1またはそれ

10

20

30

40

50

以上の次の補助剤：注射用水、食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒などの無菌性希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝剤；および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張力調整用剤を含んでいてもよい。非経口調製物を、アンプル、使い捨て注射器またはガラスもしくはプラスチック製の多回投与用バイアルに封入することができる。当業者は、好ましい組成物および調製物を決定することができる。

【0346】

本発明の化合物を局所投与することができ、その場合、担体は溶液、軟膏またはゲル基剤を適切に含んでいてもよい。例えば、基剤は1またはそれ以上の次の物質を含んでいてもよい：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜ろう、鉱油、水およびアルコールなどの希釈剤および乳化剤、および安定化剤。局所製剤では、約0.1～約10% w/v(単位容量当たりの重量)の濃度の式I化合物またはその薬剤塩を含んでもよい。

【0347】

式Iの化合物は、NK-1受容体のアンタゴニストである。さらに、式Iの化合物は他のタキキニン受容体と比較して選択的にNK-1受容体に拮抗する。NK-1受容体アンタゴニストのアンタゴニスト活性は、以下の方法により測定してもよい。

【0348】

NK-1受容体結合アッセイ

IM-9セルラインは、よく特性化されており、容易に入手可能なヒトのセルラインである。例えば、Annals of the New York Academy of Science, 190:221-234(1972); Nature(London), 251:443-444(1974); Proceedings of the National Academy of Sciences(USA), 71:84-88(1974)を参照。これらの細胞を、50 µg/mlの硫酸ゲンタマイシンおよび10%ウシ胎仔血清を追加したRPMI 1640中で一定培養する。

【0349】

細胞ペレットから粗膜を得るためにIM-9セルをホモジナイズする。50 mMトリス緩衝液(pH 7.4)を用いて30 ml w/v中で組織サンプルをホモジナイズすることにより膜を単離する。900 × gでの最初の回転の後に、上清をきれいな遠心分離管に移し、膜を38,000 × gでの遠心分離により単離する。

【0350】

受容体結合アッセイにおいて、約25 µgの膜を0.2 nM [¹²⁵I]-サブスタンスP(NEN, Boston, MA)と共にインキュベートする。アッセイ緩衝液は、50 mMトリス、3 mM MnCl₂、0.02%ウシ血清アルブミン、40 µg/mlバシトラシン、2 µg/mlキモスタチン、4 µg/mlロイペプチンおよび40 µg/mlチオルファン(pH 7.4)を含む。様々な濃度の試験化合物を含む最終容量200 µlにおいて結合試験を行う。1 µMのサブスタンスP(Peninsula, Belmont, CA)の存在下で一部の試験管をインキュベートすることにより非特異的結合を測定する。

【0351】

TOMTEC 98-ウェルセルハーベスター(TOMTEC, Orange, CT)を用い、0.3%ポリエチレンイミン(Sigma, St Louis)に予め1時間浸したGF/Aフィルターを通して迅速な濾過により1時間後に結合を終了させる。5 mlの氷冷50 mMトリス緩衝液(pH 7.4)でフィルターを洗浄し、60 の乾燥オープン中に置く。乾燥したフィルターをMeltiLex Aメルト・オン・シンチレーター・シート(melt-on scintillator sheets)(Wallac, Gaithersburg, MD)で処理し、フィルター上に保持された放射活性をWallac 1205 Betaplateシンチレーションカウンタを用いて計測する。Microsoft Excel™ワークブックのLog-Logitプロットを用いて結果を分析し、Cheng-Prusoffの方程式を用いてK_i値に変換する。Coomassie(登録商標)タンパク質アッセイ試薬(Pierce, Rockford, IL)を用いて、BSAを標準としてタンパク質濃度を測定する(Bradford, 1976)。

【0352】

10

20

30

40

50

本発明の化合物のNK-1受容体活性化阻害能を評価するために結合試験を行う。このような試験により、本発明の化合物の有効性に関するインビトロデータが得られる。式(I)の化合物の代表例を、本明細書中に記載する受容体結合アッセイにおいて試験し、

【数1】

$\leq 100 \text{ nM}$

の結合親和性(K_i 値)を有することが示された。

【0353】

過剰なタキキニンに関連した多くの異常に対して、いくつかの前臨床実験動物モデルが記載されている。以下に記載するそのようなインビボアッセイの1つを用いて、NK-1受容体アンタゴニストがCNS-浸透性であるか否かを判断してもよい。

10

【0354】

スナネズミ・フットタッピング

フナネズミ・フットタッピング・アッセイは、当分野でよく知られている。例えば、Rupniak et al., Eur. J. Pharmacol. (1997) 326: 201-209を参照。

【0355】

雄性フナネズミ(Mongolian)、体重20~40gm(Harlan Labs, Indianapolis, Indiana)をこの実験に用いる。いかなる試験前にも、動物を順応させる。

【0356】

NK-1受容体アゴニスト、例えばGR73632(-アミノバレリル[Pro⁹, N-Me-Leu¹⁰]-サブスタンスP(7-11))(Peninsula Labs)を酸性化食塩水(0.09%食塩水1リットル中酢酸1ml)に溶解し、1mg/ml溶液(ペプチド含量に補正)を作成する。この原液を食塩水(0.9%生理食塩水)中さらに10µg/mlに希釈し、等分し、使用するまで凍結保存する。i.c.v.注射のために、この原液をさらに食塩水中3pmol/5µlに希釈する。

20

【0357】

試験化合物を適当な媒体中に製剤化し、1ml/100gm(体重)の濃度になるようにする。アゴニストの脳室内(i.c.v.)チャレンジ前、予め決められた時間に、化合物を強制経口(p.o.)投与または皮下(s.c.)または腹腔内(i.p.)投与する。i.c.v.投与については、試験化合物をアゴニストと共に注射する。

30

【0358】

Hamilton 50µlシリンジを有するカフ付き27-ゲージ針を、プレグマの4.5mm下の深さまで直接垂直挿入することにより、フリーハンドi.c.v.注射を行う。注射前にイソフルランによる軽い麻酔が必要であるかもしれないが、常に行われるものではない。

【0359】

アゴニストのi.c.v.注射に続いて、動物をプレキシグラス観察箱に入れ、後足タッピングの発生を5分間計測する。収集データをコンピュータ処理する。

【0360】

JMP統計プログラム(IBM platform)を用いてANOVA、次いでDunnettの検定によりデータを分析する。データを発生数/5分間の数として表す。

40

【0361】

NK-1受容体結合試験の結果により、NK-1受容体のアンタゴニストとして作用する本発明の化合物の能力が示されている。本発明の化合物がNK-1受容体活性化効果を阻害すると予想されるであろうことが理解される。従って、本発明の化合物は、本明細書中で治療すべきとして記載された過剰なタキキニンと関連した様々な疾患、およびこのようなアンタゴニストにより治療し得る他の疾患の治療に有用であることが予想され、このことは当業者により認められるところである。

【0362】

本発明は、一態様において、次の異常：不安症、うつ病、精神病、統合失調症および他の精神異常、神経変性異常(アルツハイマー型老人性痴呆、アルツハイマー病、AIDS

50

関連痴呆およびダウン症候群)、発作性異常(全身発作および部分発作を含む)、脱髄疾患(多発性硬化症および筋萎縮性側索硬化症を含む)、神経病理学的異常(末梢神経障害、糖尿病性および化学療法起因性神経障害、およびヘルペス後、その他の神経痛を含む)、急性および慢性の閉塞性気道疾患(成人呼吸窮迫症候群、気管支肺炎、気管支痙攣、慢性気管支炎、ドライバークフ(drivercough)および喘息を含む)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、乾癬、結合組織炎、骨関節炎および関節リウマチを含む)、筋骨格系の異常(骨粗しょう症など)、アレルギー(湿疹および鼻炎を含む)、過敏症(ツタウルシなど)、眼科疾患(結膜炎、春季カタルなど)、皮膚疾患(接触性皮膚炎を含む)、アトピー性皮膚炎、尋麻疹、他の湿疹様皮膚炎、習慣性異常(アルコール依存症を含む)、ストレス関連の身体異常、反射性交感神経性ジストロフィー(肩手症候群など)、気分変動性障害、不都合な免疫学的反応(移植組織の拒絶など)、免疫の増強または抑制に関連した異常(全身性紅斑性狼瘡など)、内臓神経調節に関連した胃腸の異常または疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病および過敏性腸症候群など)、膀胱機能障害(膀胱排尿筋過反射および失禁など)、アテローム性動脈硬化症、線維症および膠原病(強皮症および好酸球性肝蛭症など)、良性前立腺肥大症の刺激症状；血圧関連の異常(高血圧など)、血管拡張および血管痙攣性疾患に起因する血流障害(狭心症、片頭痛およびレイノー病など)、嘔吐(化学療法起因性悪心および急性または遅発性嘔吐を含む)；疼痛または侵害刺激(上記病状のいずれかに起因するまたは関連するものを含む)からなる群から選択される異常を治療する方法であって、式Iの化合物またはその医薬組成物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。すなわち本発明は過剰なタキキニンと関連した疾患を治療する方法であって、式Iの化合物またはその医薬組成物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法を提供する。

10

20

【0363】

本発明では、本明細書中で治療すべきであるとして記載される様々な疾患およびこのようなアンタゴニストにより治療し得る他の疾患が意図されていることが、当業者により認められるであろう。

【0364】

式Iの化合物または医薬組成物の有効量を投与することにより、過剰なタキキニンと関連した異常を治療する。当業者として、主治医である診断医は、通常の方法により、および同様の状況下で得られる結果を観察することにより、有効量を容易に決定することができる。式I化合物の有効量、用量の決定において、投与すべき式Iの化合物；哺乳動物の種 - その大きさ、年齢および全般的健康状態；関与する具体的な異常；異常の関与の程度または重症度；個々の患者の反応；投与の様式；投与される調製物のバイオアベイラビリティ特性；選択される用法；他の併用薬の使用；および他の関連の状況(これらに限定はされない)を含む多くの要因が、主治医である診断医により考慮される。

30

【0365】

式Iの化合物の有効量は、一日当たり体重1キログラム当たり約0.001ミリグラム(mg/kg/day)～約100mg/kg/dayの間で変化することが予想される。好ましい量は、当業者により容易に決定されるであろう。

【0366】

本発明に従い処置される過剰なタキキニンと関連した異常のうち、うつ病、不安症、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群および嘔吐(化学療法起因性悪心および急性または遅発性嘔吐)が特に好ましい。

40

【0367】

従って、好ましい態様において、本発明は、大うつ病性障害を含む抑うつ障害を治療する方法であって、式Iの化合物またはその医薬組成物の有効量を、それを必要とする患者に投与する方法を提供する。

【0368】

別の好ましい態様において、本発明は、全般性不安障害、パニック障害、強迫神経症を含む不安症を治療する方法であって、式Iの化合物またはその医薬組成物の有効量を、そ

50

れを必要とする患者に投与する方法を提供する。

【0369】

抑うつ障害および不安障害を含む中枢神経系の障害は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IVTM)(1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.)中に特性化されている。DSM-IVTMは、診断区分の明確な説明を提供している。これらの障害に対する別の命名法、病気の知識および分類体系が存在し、これらの体系が医学的科学的進歩と共に徐々に変化するかもしれないことを当業者なら理解するであろう。例えば、ICHPPC-2(International Classification of Health Problems in Primary Care)(3rd edition, 1983, Oxford University Press, Oxford)は、別の分類体系を提供している。従って、「うつ病」、「抑うつ障害」、「不安症」および「不安障害」が、他の診断源に記載されるような障害を含むことを意図している。

10

【0370】

DSM-IVTMの第4版によれば、大うつ病性障害は、他の症状に加えて少なくとも2週間の抑うつ気分または喜びの喪失からなる、1つまたはそれ以上の大きなうつ病エピソードを特徴とする。従って、本発明は大うつ病性障害の単一または反復性エピソードの治療に有用であることを当業者なら理解するであろう。

【0371】

式(I)化合物の有効量を投与することにより他の抑うつ障害を治療してもよいことを当業者なら認めるであろう。このような他の抑うつ障害には、気分変調性障害および特定不能の抑うつ障害(例えば、月経前不快気分障害、小うつ病性障害、反復性短期うつ病または統合失調症の精神病後抑うつ)が含まれる。さらに、式(I)の化合物によるうつ病の治療には、一般的健康状態に起因する気分障害および物質誘発性気分障害の治療が含まれることもある。

20

【0372】

また、DSM-IVTMは、不安症および関連の障害のための診断用手段を提供する。これらの障害には、広場恐怖症を伴うもしくは伴わないパニック障害、パニック障害の病歴を伴わない広場恐怖症、特定の恐怖症、対人恐怖症または社会不安障害、強迫神経症、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、全般性不安障害、一般的健康状態に起因する不安障害、物質誘発性不安障害および特定不能の不安障害が含まれる。本明細書中で用いる「不安症」という用語には、これらの不安障害およびDSM-IVに記載される関連の障害の治療が含まれる。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/06
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 413/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/06
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/497
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/08	(2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/08
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 1/12
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
		A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 アルバート・クゾビ・アメガジエ

アメリカ合衆国 4 6 2 3 6 インディアナ州インディアナポリス、カミール・コート 1 0 5 6 9 番

(72)発明者 ケビン・マシュー・ガーディニア

アメリカ合衆国 4 6 2 5 0 インディアナ州インディアナポリス、ノース・ホーソーン・レイン 7 2 7 8 番

(72)発明者 エリック・ジェームズ・ヘンバー

アメリカ合衆国 4 6 2 0 2 インディアナ州インディアナポリス、ノース・ニュー・ジャージー・ストリート 1 3 3 2 番

(72)発明者 ホン・ジャン・エリック

アメリカ合衆国 4 6 0 3 3 インディアナ州カーメル、フリントリッジ・パス 1 3 5 8 3 番

(72)発明者 ルイス・ニコラウス・ジュンガイム

アメリカ合衆国 4 6 2 4 0 インディアナ州インディアナポリス、メドールック・ドライブ 8 2 1 8 番

(72)発明者 マイケル・アラン・ロバートソン

アメリカ合衆国 4 6 2 2 2 インディアナ州インディアナポリス、フィリップ・コート 4 番

(72)発明者 ケネス・アレン・セイビン

アメリカ合衆国 4 6 2 2 8 インディアナ州インディアナポリス、ケイトリン・ドライブ 4 9 2 5 番

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特開平 0 7 - 3 3 0 7 3 6 (J P , A)

国際公開第 0 1 / 0 4 4 2 0 0 (W O , A 1)

Journal of Heterocyclic Chemistry , 1 9 9 0 年 , Vol.27, No.4 , p.1135-1142

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 249/06,249/08,401/04,401/14,
403/04,403/06,403/14,413/06,
413/14,417/14,487/04,498/04

A61K 31/4192-31/541

CAPLUS/REGISTRY(STN)